



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ
И РЕПРОДУКТОЛОГИИ

Врожденные аномалии органов
пищеварительной системы плода:
тонкости диагностики

Эмпирическая гормональная терапия
идиопатического мужского бесплодия

Клинический случай: пациентка 64 лет
с зудом и высыпаниями в области вульвы

Стрессовая реакция женщин
на COVID-19 и социальную
реальность пандемии

Диагностические возможности
традиционных и современных
методов визуализации миометрия
при аденомиозе



**КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В АКУШЕРСТВЕ,
ГИНЕКОЛОГИИ И РЕПРОДУКТОЛОГИИ**
*CLINICAL ANALYSIS IN OBSTETRICS, GYNECOLOGY
AND REPRODUCTOLOGY*

2021 / Том 1 / №4

ММА «МедиаМедика»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.В. Волкова

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы:

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС 77-81164 от 25.05.2021.

Издатель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Адрес редакции: 115054, Москва,
Жуков проезд, 19, эт.2, пом. XI

Адрес типографии:

125130, г. Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 4 номера в год.

Общий тираж: 5 тыс. экз.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны
быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.
Информация на сайте con-med.ru

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая
может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-
практического издания допускаются без размещения
знака информационной продукции.

Все права защищены. 2021 г.

Журнал распространяется бесплатно.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

АКУШЕРСТВО

Оригинальная статья

Диагностика врожденных
аномалий органов
пищеварительной системы плода
А.Н. Чуканов

5

OBSTETRICS

Original article

Diagnosis of fetal digestive
tract malformations
A.N. Chukanov

5

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

Клинический случай

Гидросальпинкс: сальпингэктомия
или сальпингостомия у женщин
с бесплодием
Т.В. Стрижова, Е.Б. Рудакова,
Л.Ю. Замаховская

10

REPRODUCTOLOGY

Clinical Case

Hydrosalpinx: salpingectomy
or salpingostomy in women with
infertility
T.V. Strizhova, E.B. Rudakova,
L.Yu. Zamakhovskaia

10

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

Обзор

Эмпирическая гормональная
терапия идиопатического
мужского бесплодия
Л.Е. Белый

13

REPRODUCTOLOGY

Review

Empiric hormonal therapy
for idiopathic male infertility
L.E. Belyi

13

ГИНЕКОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Диагностические аспекты
аденомиоза
Т.В. Клинышкова, Е.А. Церцанова,
Н.П. Чернышова, Е.Е. Совейко

19

GYNECOLOGY

Original article

Diagnostic aspects
of adenomyosis
T.V. Klinyshkova, E.A. Tsertsanova,
N.P. Chernyshova, E.E. Soveyko

19

ГИНЕКОЛОГИЯ

Лекция

Структура и пути компенсации
стрессовой реакции женщины
на COVID-19 и социальную
реальность пандемии
Д.И. Бурчаков, М.Н. Бурчакова

25

GYNECOLOGY

Lectio

Structure and the ways
to compensate stress reaction
to COVID-19 and pandemics' social
disturbance in women
D.I. Burchakov, M.N. Burchakova

25

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА
ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ**

Клинический случай

Пациентка 64 лет с зудом
и высыпаниями в области вульвы

29

**CLINICAL CASE
FOR SELF-MONITORING**

Clinical case

Patient aged 64 with itching
and rashes in the vulvar area

29

МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

Резюме актуальных статей

Актуальные статьи в профильных
зарубежных журналах

31

MED-LIBRARY

Abstract

Relevant articles published
in the specialized foreign journals

31

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аль-Шукри Адель Сальманович

Д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Белый Лев Евгеньевич

Д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Габидуллина Рушанья Исмагиловна

Д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

Демидова Татьяна Юльевна

Д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Дубровина Светлана Олеговна

Д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зефирова Татьяна Петровна

Д-р мед. наук, проф., ГБОУ ДПО КГМА (Казань, Россия)

Клинышкова Татьяна Владимировна

Д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

Колода Юлия Алексеевна

Канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Компаниец Ольга Геннадьевна

Канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО КубГМУ (Краснодар, Россия)

Кузнецова Ирина Всеволодовна

Д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (Москва, Россия)

Оразов Мекан Рахимбердыевич

Д-р мед. наук, проф., Медицинский институт ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Пестрикова Татьяна Юрьевна

Д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

EDITORIAL BOARD

Adel S. Al-Shukri

D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St.-Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi

D. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Rushanya I. Gabidullina

D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Tatiana Yu. Demidova

D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Svetlana O. Dubrovina

D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Tatiana P. Zefirova

D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Tatiana V. Klinyshkova

D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

Yulia A. Koloda

Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Olga G. Kompaniets

Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Irina V. Kuznetsova

D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

Mekan R. Orazov

D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Tatyana Yu. Pestrikova

D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

Диагностика врожденных аномалий органов пищеварительной системы плода

А.Н. Чуканов

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь
a.chukanov@tut.by

Аннотация

Ранняя диагностика аномалий развития плода в большинстве случаев позволяет своевременно принять оптимальное решение при выборе тактики лечения. Одним из методов визуализации органов пищеварения является сонография, однако дифференциальная диагностика с другими патологическими состояниями предусматривает дополнительные методы исследования. В случаях невозможности получения сонографического изображения желчного пузыря плода предлагается использовать показатели активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы в амниотической жидкости, которые могут свидетельствовать об атрезии желчных протоков при не визуализируемом желчном пузыре.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, лабораторная диагностика, аномалии развития пищеварительной системы плода, атрезия желчных протоков плода.

Для цитирования: Чуканов А.Н. Диагностика врожденных аномалий органов пищеварительной системы плода. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 4: 5–9. DOI: 10.47407/kragr2021.1.4.000024

Diagnosis of fetal digestive tract malformations

Aleksei N. Chukanov

Belarusian medical academy of postgraduate education, Belarus, Minsk
a.chukanov@tut.by

Abstract

In most cases, the early diagnosis of fetal anomalies allows one to decide on the treatment strategy selection in a timely manner. Sonography is one of the methods for the digestive tract imaging, however, differential diagnosis with other pathological conditions involves the use of additional examination methods. When it is not possible to obtain the sonographic image of the fetal gallbladder, it is suggested to use the indicators of the ALP and GGTP activity in the amniotic fluid, which could indicate biliary atresia in case of the non-visualized gallbladder.

Key words: diagnostic ultrasound, laboratory diagnosis, fetal digestive tract malformations, fetal biliary atresia.

For citation: Chukanov A.N. Diagnosis of fetal digestive tract malformations. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2021; 4: 5–9. DOI: 10.47407/kragr2021.1.4.000024

Одной из наиболее частых патологий развития плода являются врожденные аномалии органов пищеварительной системы. Поскольку их диагностика представляет значительные трудности, в ряде случаев несовместимый с жизнью порок может оказаться нераспознанным или диагностированным в поздние сроки беременности, что может значительно снижать эффективность проводимого после рождения ребенка лечения.

В литературных данных встречаются противоречивые сведения о возможностях различных методов лучевой и лабораторной диагностики в выявлении таких аномалий развития пищеварительной системы плода, как атрезия желчных протоков, агенезия, аплазия и гипоплазия желчного пузыря. Перечисленные дефекты при несвоевременном диагностировании способствуют глубокой инвалидизации новорожденных или их смерти.

Процесс совершенствования дородовой диагностики упомянутых аномалий заключается в поиске новых патогномоничных критериев, модернизации общепринятых к разработке новых методов диагностики, базирую-

щихся на оценке данных параметров. При этом наибольшие трудности диагностики возникают при выявлении атрезии желчных протоков, проявляющейся невозможностью получения изображения желчного пузыря плода.

Отсутствие возможности визуализации желчного пузыря плода в ходе повторных исследований является сонографическим маркером как относительно легкого порока развития (изолированная агенезия желчного пузыря), так и тяжелых поражений, характеризующихся плохим прогнозом, таких как муковисцидоз, анеуплоидии (трисомия 18, трисомия 21, триплоидия и пр.), билиарная атрезия, вирусные инфекции (цитомегаловирус), множественные врожденные пороки развития (ВПР) – синдром Поттера и пр. [1–3].

Дифференциальная диагностика указанных патологических состояний требует применения дополнительных методов исследования, а именно биохимического анализа и магнитно-резонансной томографии (МРТ) плода.

Изолированная агенезия желчного пузыря является редким, практически бессимптомным анатомическим изменением [4, 5].

Дифференциально-диагностическими сонографическими признаками муковисцидоза, кроме отсутствия изображения желчного пузыря, будут также обнаружение патологически дилатированных участков кишечника, гиперэхогенного кишечника, мекониевого перитонита. В большинстве случаев беременные не попадают в группу риска. Диагностирование муковисцидоза у плода возможно в случае наличия семейного анамнеза.

Атрезия желчевыводящих путей, или билиарная атрезия, представляет собой редкое прогрессирующее заболевание, сопровождающееся билиарной обструкцией и характеризующееся тяжелым прогнозом. Сонографические критерии при данном пороке очень схожи с агенезией желчного пузыря. Дифференциальная диагностика играет решающую роль, так как прогнозы указанных ВПР кардинально отличаются. Ведущее значение имеет оценка изменения концентрации пищеварительных ферментов в околоплодных водах, а также результаты МРТ брюшной полости плода для оценки состояния кишечника [6–10].

Атрезия желчевыводящих путей может быть изолированным пороком развития или являться частью синдромальных изменений (около 10% случаев), связанных с аномалиями: пороки группы мальротации, аномальное «зеркальное» положение внутренних органов, врожденные пороки сердца, синдром Ивемарка (Chardot, 2006).

Причины билиарной атрезии до конца не изучены. Исследователи выдвигают гипотезу сохранения фетальных желчных протоков, по которым желчь выделяется в паренхиму печени, что приводит к воспалительной реакции и последующему развитию фиброза (Tan и соавт., 1994). Рассматривается также вирусная этиология (Steele и соавт., 1995) [11, 12].

Согласно результатам немногочисленных исследований, при таких пороках развития плода, как муковисцидоз, билиарная атрезия, атрезия тонкого кишечника, а также при хромосомных аномалиях плода в амниотической жидкости отмечается изменение общей активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТФ).

Эффективность коррекции билиарной атрезии у новорожденных зависит от ее характера, своевременности установления диагноза и, соответственно, последующего направления новорожденного в хирургический стационар. Оптимальный результат хирургической коррекции обеспечивается при раннем выявлении данного порока развития (до момента родов). Наиболее раннее обеспечение дренажа желчи позволит более эффективно затормозить процесс цирротической трансформации печени у ребенка. В такой ситуации является неоспоримым значение правильной диагностики атрезии желчных ходов именно в пренатальном периоде.

Целью проведенного исследования явилось определение оптимальной тактики пренатальной дифференциальной диагностики в случаях невозможности полу-

чения сонографического изображения желчного пузыря плода.

Наряду с этим была поставлена задача подтверждения потенциальной пользы оценки уровня пищеварительных ферментов в амниотической жидкости. Предполагается разработка метода диагностики атретического поражения кишечной трубки плода и диагностики агенезии желчного пузыря, муковисцидоза и билиарной атрезии на основе лабораторного метода оценки околоплодных вод.

Материалы и методы

Осуществлялись клинико-лабораторные исследования путем использования патогенетически значимых тестов: определение общей активности ЩФ и активности ГГТФ в околоплодных водах. Выполнялась статистическая обработка полученных данных. Нормальность распределения проверяли по результатам тестов Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Определяли долю (%), медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25–Q75). Для сравнения независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Качественные показатели в группах сравнивали по критериям χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Проведен проспективный структурный анализ исходов беременности у 80 женщин с врожденными аномалиями развития плода (основная группа) и 80 женщин (контроль) с физиологически протекающей беременностью.

Возраст пациенток основной и группы сравнения составил 30 (27–33) лет и 29 (26–33) лет соответственно без статистически значимых различий.

Статистически значимых отличий по антропометрическим показателям (рост, масса тела до беременности, индекс массы тела) выявлено не было ($p > 0,05$).

У беременных основной группы выполнялся забор околоплодных вод посредством амниоцентеза. Исследовалась активность ферментов, отражающих функциональное состояние органов гепатобилиарной системы и кишечного тракта, – ЩФ и ГГТФ. У остальных пациенток воды забирались во время родоразрешения.

По общепринятой методике амниоцентез выполнялся одноразовой иглой 20G трансабдоминально под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) в месте, свободном от плаценты.

Предотвращение контаминации материала материнскими клетками достигали исключением первой порции амниотической жидкости объемом 0,5 мл для выполнения клинико-лабораторного исследования.

В целях биохимического анализа из общего количества забранной амниотической жидкости (в среднем – 5 мл) 1 мл околоплодных вод исследовали сразу, либо в течение ближайших 24 ч. Исследование околоплодных вод производилось на биохимическом анализаторе «KoneLab 30i» с использованием сертифицированных наборов реагентов.

Результаты исследования

Для дифференциации дилатированного участка кишки, находящегося на момент проведения исследования в проекции желчного пузыря, обязательным являлось проведение динамического УЗИ через 10–15 мин.

Через указанное время в случае визуализации дилатации кишки первоначальное изображение изменялось, а в случае визуализации истинного желчного пузыря оставалось стабильным (см. рисунок).

Таким образом, если желчный пузырь плода не может быть визуализирован при УЗИ, то следует заподозрить изолированную агенезию желчного пузыря, атрезию желчевыводящих путей, муковисцидоз и проводить дифференциальную диагностику по определенной схеме.

Лабораторный метод в дородовой диагностике атретического поражения желчных протоков и кишечной трубки

Результаты оценки общей активности ЩФ и активности ГТП, полученные в процессе исследования бере-

менных основной и контрольной групп, использовались для установления нормативных значений активности указанных ферментов в околоплодных водах и последующей клиничко-лабораторной диагностики/дифференциации атретических поражений кишечной трубки плода и билиарной атрезии.

Уровень активности ферментов (общей ЩФ и ГТП) в амниотической жидкости представлен в табл. 1.

Как следует из данных табл. 1, повышение общей активности ЩФ и ГТП констатировано при атрезии тонкого и толстого кишечника в амниотической жидкости пациенток подгруппы 1 (с установленными визуализирующими методами атрезиями различных участков пищеварительного тракта или подозрениями на данную аномалию, подтвержденную постнатально).

Вероятно, изменениями активности пищеварительных ферментов наряду с концентрацией желчных солей в содержимом кишечной трубки можно объяснить отличия от нормы в случае атретических поражений Т1- и Т2-сигналов от кишечника, которые фиксируются при проведении МРТ брюшной полости плода.

Рис. 1. Случай не визуализируемого желчного пузыря плода.
Fig. 1. Case of nonvisualization of the fetal gallbladder.

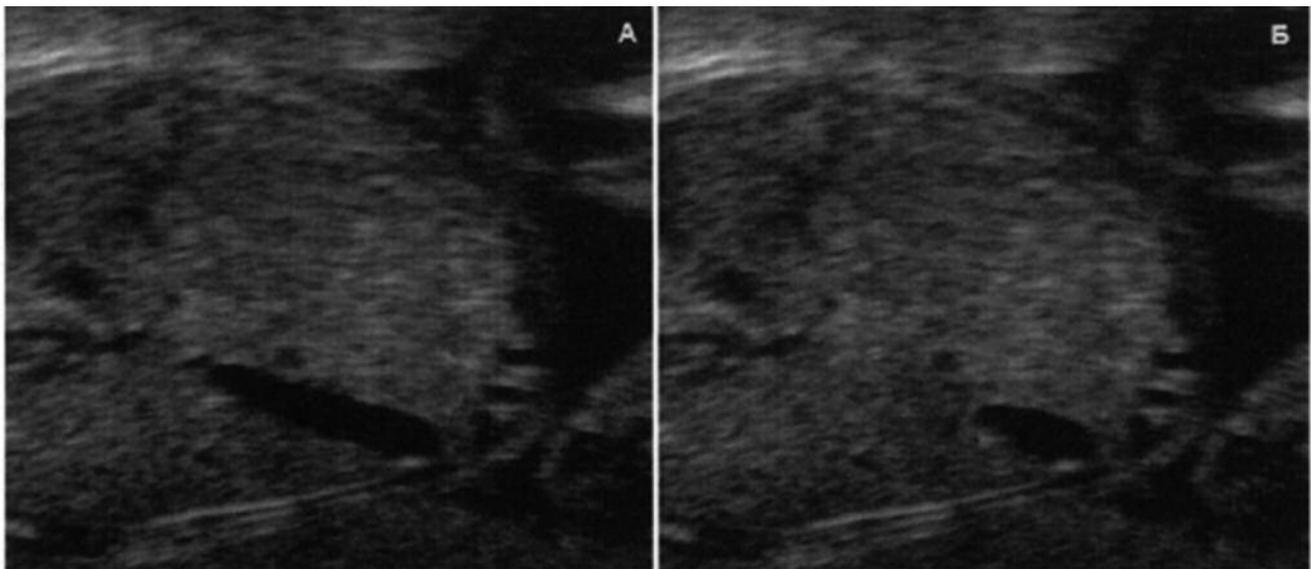


Таблица 1. Показатели Ме (Q25-Q75) общей активности ферментов в сроке гестации 16–18 нед
Table 1. Median (Me (Q25-Q75)) enzyme activity (total) at 16–18 weeks of gestation

Показатель	Основная группа				Контрольная группа
	Все	Подгруппа			
		1	2	3	
ЩФ, У/1	22,0 (18,0–30,0)	24,0 (21,0–32,0)	21,0 (12,0–25,0)	19,0 (14,0–26,0)	0 (0–0,6)
ГТП, У/1	29,7 (18,3–56,8)	10,1 (6,1–50,0)	40,5 (30,1–53,4)	41,9 (30,7–58,7)	13,8 (9,0–34,0)

Таблица 2. Уровень общей активности ферментов в сыворотке крови у женщин с ВПР плода и группы сравнения, Ме (Q25–Q75)
Table 2. Enzyme activity (total) in blood serum of women with fetal malformations and the comparison group, Me (Q25–Q75)

Показатель	Основная группа					Группа контроля
	Все	Подгруппа				
		1	2	3	4	
ЩФ, У/1	56 (41–98)	69 (43–87)	57 (36–103)	65 (40–93)	52 (39,0–95,0)	67 (37–101)
ГТП, У/1	21 (11–31)	19 (10–28)	20 (13–32)	22 (11–32)	19 (9–29)	17,0 (9–29)

Примечание. Статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

Исключение влияния на ферментативную активность амниотической жидкости ферментов крови беременной производилось сравнением общей активности ЩФ и активности ГГТП в сыворотке крови женщин с ВПР плода у пациенток основной группы и группы сравнения (табл. 2).

Из данных табл. 2 следует, что показатели общей активности ЩФ и активности ГГТП в сыворотке крови женщин с ВПР плода и женщин группы контроля не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Результаты исследований позволили установить нормативные процентильные значения концентрации ферментов (общей ЩФ и ГГТП) в амниотической жидкости у беременных женщин в Республике Беларусь.

Пищеварительные ферменты плода начинают определяться в амниотической жидкости беременных с 12–13-й недели гестации, когда исчезает анальная мембрана. Однако диагностическое значение эти тесты приобретают с 16-й недели беременности, когда становится возможным проведение амниоцентеза для верификации диагноза ВПР пищеварительной системы плода.

В группе сравнения забор околоплодных вод осуществлялся в сроках беременности 16–18 нед при проведении амниоцентеза, и рассчитывались относящиеся к этому сроку нормативные процентильные значения общей активности ЩФ и активности ГГТП в амниотической жидкости.

С учетом того, что уровень общей активности ЩФ в околоплодных водах в 16–18 нед беременности близок к 0 (см. табл. 1), а при наличии билиарной атрезии предполагается уменьшение активности ферментов в околоплодной жидкости, предпочтительнее использовать для диагностики данной патологии тест определения активности ГГТП.

Успешность коррекции атрезии желчевыводящих путей у новорожденных зависит от своевременности установления диагноза и, как следствие, – своевременности последующего направления новорожденного в хирургический стационар.

При билиарной атрезии, сонографические критерии которой очень схожи с таковыми при агенезии желчного пузыря, дифференциальная диагностика патологических состояний имеет решающую роль, так как прогнозы при указанных ВПР кардинально отличаются. Ведущую роль в их дифференциации может играть оценка изменения активности исследованных пищеварительных ферментов в околоплодных водах, основанная на сравнении полученных данных с установленными в ходе исследования нормативными значениями.

Нормативные процентильные значения общей активности ЩФ и активности ГГТП в амниотической жидкости, рассчитанные для срока беременности 16–18 нед, составили для ЩФ – 0 (0–0,6) U/l, для ГГТП –

13,8 (9,0–34,0) U/l. Отсюда следует, что предпочтительнее использовать для диагностики данной патологии оценку уровня активности ГГТП, поскольку общая активность ЩФ в околоплодных водах в 16–18 нед беременности близка к нулю.

У пациенток с атрезиями различных участков пищеварительного тракта (атрезия тонкого/толстого кишечника) в амниотической жидкости выявлено повышение уровня активности ЩФ и ГГТП.

Предложенный клинико-лабораторный метод диагностики ВПР пищеварительной системы плода, основанный на определении активности фетальных пищеварительных ферментов в амниотической жидкости, официально разрешен к использованию врачами-специалистами в практической деятельности (инструкция по применению №115-1118, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь 30.11.2018).

Заключение

При отсутствии изображения желчного пузыря при УЗИ необходимо проведение серии повторных наблюдений: первое динамическое контрольное исследование проводят через 20–40 мин, а при его отрицательном результате – повторные обследования осуществляют через 1 сут и через 5–7 сут.

При неудачных попытках визуализации желчного пузыря производится последующее МРТ плода с целью возможности идентификации внепеченочных желчных протоков, амниоцентеза для кариотипирования и анализа уровня пищеварительных ферментов.

Если результаты МРТ и биохимического исследования околоплодных вод соответствуют норме, то прогноз расценивается как вероятно благоприятный и УЗИ-контроль наличия желчного пузыря можно выполнять один раз в месяц.

При консультировании такой семьи родителям необходимо сообщить, что невозможность получения изображения желчного пузыря может быть связана с анатомическими особенностями, но может указывать на тяжелый порок развития, поэтому инвазивные процедуры, такие как амниоцентез, являются оправданными для их случая.

Изменение активности пищеварительных ферментов в амниотической жидкости является дополнительным тестом, который с большой вероятностью может указывать на диагноз атрезии желчных протоков при не визуализируемом желчном пузыре.

При билиарной атрезии у плода снижается, по сравнению с нормативными процентильными значениями для обследуемой популяции беременных женщин, уровень активности пищеварительных ферментов ГГТП и кишечная ЩФ в амниотической жидкости.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Blazer S, Zimmer EZ, Bronshtein M. Nonvisualization of the fetal gallbladder in early pregnancy: comparison with clinical outcome. *Radiology* 2002; 224: 379–82.
2. Bronshtein M, Weiner Z, Abramovici H et al. Prenatal diagnosis of gall bladder anomalies – report of 17 cases. *PrenatDiagn* 1993; 13: 851–61.
3. Muller F, Bernard P, Salomon LJ et al. Role of fetal blood sampling in cases of non-visualization of fetal gallbladder. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 743–4.
4. Bennion RS, Thompson JE, Tompkin RK. Agenesis of the gallbladder without extrahepatic biliary atresia. *Arch Surg* 1988; 123: 1257–60.
5. Malde S. Gallbladder agenesis diagnosed intra-operatively: a case report. *J Med Case Rep* 2010; 4: 285.
6. Boughanim M, Benachi A, Dreux S et al. Nonvisualization of the fetal gallbladder by second-trimester ultrasound scan: strategy of clinical management based on four examples. *Prenat Diagn* 2008; 28: 46–8.
7. Ochshorn Y, Rosner G, Barel D et al. Clinical evaluation of isolated nonvisualized fetal gallbladder. *Prenat Diagn* 2007; 27: 699–703.
8. Dreux S, Boughanim M, Lepinard C et al. Relationship of non-visualization of the fetal gallbladder and amniotic fluid digestive enzymes analysis to outcome. *Prenat Diagn* 2012; 32: 423–6.
9. Muller F, Gauthier F, Laurent J et al. Amniotic fluid GGT and congenital extrahepatic biliary damage. *Lancet Lond Engl* 1991; 337: 232–3.
10. Bardin R, Danon D, Tor R et al. Reference values for gamma-glutamyl-transferase in amniotic fluid in normal pregnancies. *Prenat Diagn* 2009; 29: 703–6.
11. Sheng C, Zheng S, Chen L. The relationship between the prognosis of biliary atresia and the injection of cytomegalovirus. *Clin J Obstet Gynaecol Pediat.* 2005; 1: 107–9.
12. Wang W, Zheng S. Injection of cytomegalovirus exacerbated liver fibrosis in infants with biliary atresia. *Chin J Pediatr Surg* 2005; 6: 464–6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Чуканов Алексей Николаевич – канд. мед. наук, доцент каф. ультразвуковой диагностики, ректор ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». E-mail: a.chukanov@tut.by
Aleksei N. Chukanov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Belarusian medical academy of postgraduate education. E-mail: a.chukanov@tut.by

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2021

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ В ГИНЕКОЛОГИИ XXI ВЕКА. ВЗГЛЯД ЭКСПЕРТА»

6 ИЮНЯ 2022 Г.

Документация по данному учебному мероприятию подана на аккредитацию в Комиссию по НМО.

Регистрация на сайте www.exprodata.info обязательна!

Оргкомитет конференции:
 ООО «Экспо пресс», 129515, Москва,
 ул. Ак. Королева, 13, оф. 806
 Тел.: (495) 617-36-43/44; Факс: (495) 617-36-79.



ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой»
 Москва, ул. Маршала
 Тимошенко, д.15



Гидросальпинкс: сальпингэктомия или сальпингостомия у женщин с бесплодием

Т.В. Стрижова¹, Е.Б. Рудакова², Л.Ю. Замаховская³

¹ ОП Женская консультация ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

² ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», Балашиха, Россия;

³ ООО «ВитроКлиник», Москва, Россия

statyana333@gmail.com

Аннотация

Воспалительные заболевания органов малого таза занимают лидирующее место в структуре гинекологической заболеваемости и оказывают существенное влияние на репродуктивное здоровье женщин, повышают риск развития бесплодия, невынашивания беременности, спаечного процесса в малом тазу, хронической тазовой боли, эктопической беременности, что значительно ухудшает качество жизни женщин. Трубный фактор в структуре бесплодия у женщин составляет 25%. Гидросальпинкс является одним из наиболее тяжелых проявлений патологии маточных труб, на долю которого приходится до 30%. Оперативное лечение необходимо всем пациенткам перед программами экстракорпорального оплодотворения. Это позволяет повысить эффективность лечения бесплодия.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, гидросальпинкс, бесплодие, сальпингостомия, сальпингэктомия.

Для цитирования: Т.В. Стрижова, Е.Б. Рудакова, Л.Ю. Замаховская. Гидросальпинкс: сальпингэктомия или сальпингостомия у женщин с бесплодием. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 4: 10–12. DOI: 10.47407/kragr2021.1.4.000025

Hydrosalpinx: salpingectomy or salpingostomy in women with infertility

Tatiana V. Strizhova¹, Elena B. Rudakova², Liubov Yu. Zamakhovskaia³

¹ Separate division Women's Consultation "Pletnev City Clinical Hospital", Moscow, Russia;

² Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha, Russia;

³ VitroClinic, Moscow, Russia

statyana333@gmail.com

Abstract

Inflammatory diseases of the pelvic organs occupy a leading place in the structure of gynecological morbidity and have a significant impact on the reproductive health of women. They increase the risk of infertility, miscarriage, adhesions in the pelvis, chronic pelvic pain, ectopic pregnancy, which significantly worsens the quality of life of women. The tubal factor of infertility in the structure of infertility in women is 25%. Hydrosalpinx is one of the most severe manifestations of the pathology of the fallopian tubes, which accounts for up to 30%. Surgical treatment is necessary for all patients before IVF. This makes it possible to increase the effectiveness of infertility treatment.

Key words: IVF, hydrosalpinx, infertility, salpingostomy, salpingectomy.

For citation: Strizhova T.V., Rudakova E.B., Zamakhovskaia L.Yu. Hydrosalpinx: salpingectomy or salpingostomy in women with infertility. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2021; 4: 10–12. DOI: 10.47407/kragr2021.1.4.000025

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают лидирующее место в структуре гинекологической заболеваемости и оказывают существенное влияние на репродуктивное здоровье женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения частота ВЗОМТ составляет 60% от всех гинекологических заболеваний. При этом большая часть приходится на женщин в возрасте 17–28 лет, что не может не отразиться на дальнейшей репродуктивной функции [1].

ВЗОМТ способствуют повышению рисков развития бесплодия, невынашивания беременности, спаечного процесса в малом тазу, хронической тазовой боли, эктопической беременности, что значительно ухудшает качество жизни женщин [2].

Трубный фактор бесплодия занимает ведущее место в структуре бесплодия у женщин и составляет 25%. Гидросальпинкс является одним из наиболее тяжелых про-

явлений патологии маточных труб, на долю которого приходится до 30%. Гидросальпинкс – растяжение или расширение маточной трубы при наличии ее дистальной окклюзии. Женщины с гидросальпинксом имеют более низкие показатели имплантации и беременности в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Низкая эффективность лечения в протоколах ЭКО обусловлена сочетанием механических и химических факторов, которые, по мнению многих авторов, влияют на эндометрий, ухудшая его свойства для имплантации эмбриона [3, 4].

В настоящее время гидросальпинкс является ограничением для лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Перед началом лечения методами ВРТ пациенткам с бесплодием при наличии гидросальпинкса рекомендовано оперативное лечение [5, 6]. Следует отметить, что наиболее эффективным является удаление пораженной маточной

трубы – сальпингэктомия, предпочтительно лапароскопическим доступом. Сальпингостомия, или пластическая операция на дистальном отделе маточной трубы, при лечении гидросальпинкса является альтернативой для женщин, которые планируют естественное зачатие. Но, по данным многих авторов, частота внематочной беременности в этом случае достигает 10% [7]. Более того, частота рецидивов гидросальпинкса после пластических операций на маточных трубах может достигать 70%, что безусловно увеличивает частоту оперативных вмешательств у женщины [8].

В практике врача репродуктолога довольно часто встречаются пациентки с рецидивом гидросальпинкса [9]. По нашим данным, около 60% женщин после проведенного оперативного лечения в объеме пластики дистального отдела маточной трубы возвращаются в операционную. Именно поэтому, при выявлении гидросальпинкса до начала лечения методами ВРТ женщина направляется на плановое оперативное лечение – сальпингэктомию. Но бывают ситуации, когда данная патология выявляется при проведении овариальной стимуляции. В этом случае мы проводим трансвагинальную пункцию фолликулов, оплодотворяем полученные ооциты и подвергаем криоконсервации все эмбрионы хорошего качества с целью дальнейшего переноса их в полость матки. Пациентки, в свою очередь, направляются на плановое оперативное лечение (сальпингэктомию).

Представляем вашему вниманию два клинических случая, отражающих проблему данной патологии в работе с пациентами, страдающих бесплодием.

Клинический случай 1

Пациентка И. обратилась в отделение ВРТ с отсутствием беременности в течение 12 лет. На момент обращения ей было 39 лет. Брак – 2-й. Беременности – 0. Из анамнеза – трижды (!) оперативное лечение по поводу двусторонних гидросальпинксов в объеме – сальпингонеостомия с двух сторон лапароскопическим доступом; маточные трубы по результатам хромосальпингоскопии интраоперационно проходимы. Соматический статус пациентки не отягощен. Индекс массы тела (ИМТ) – 22,4 кг/м². Обследована согласно действующим порядкам [5, 10]. При оценке овариального резерва получены следующие показатели: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) – 7,9 МЕ/л (3,03–8,08), антимюллеров гормон (АМГ) – 3,1 нг/мл (0,07–7,35), количество антральных фолликулов (КАФ) – 12. По результатам спермограммы партнера отклонений не выявлено. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) на этапе подготовки к программе ВРТ диагностирован гидросальпинкс слева.

Учитывая анамнез, наличие гидросальпинкса слева, неоднократные попытки «сохранения» маточных труб, бесплодие у пациентки позднего репродуктивного возраста и планирование программы ВРТ – ЭКО и перенос эмбриона (ПЭ), было рекомендовано оперативное лечение в объеме сальпингэктомии с двух сторон лапароскопическим доступом.

Через 2 менструальных цикла после оперативного лечения пациентка явилась для начала лечения бесплодия (с момента обращения в клинику прошло 4 мес). При повторной оценке овариального резерва не было выявлено значимого снижения показателей: АМГ составил 2,8 нг/мл, ФСГ – 8,8 МЕ/л, КАФ – 11. Провели овариальную стимуляцию в протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона, стартовая доза р-чФСГ (фоллитропин альфа) – 150 МЕ (суммарная курсовая доза составила 1800 МЕ). На 12-й день овариальной стимуляции отмечен рост 9 фолликулов. В качестве триггера использовался хориогонадотропин альфа 6500 МЕ. Через 36 ч после назначения триггера проведена трансвагинальная пункция, получено 7 ооцитов. Оплодотворение методом ЭКО (нормозоспермия у мужа), получено 6 эмбрионов. На 5-е сутки культивирования произведен перенос одного эмбриона в полость матки. Через 14 дней получен позитивный результат β-ХГЧ в сыворотке крови пациентки. На 21-й день после переноса эмбриона в полость матки при УЗИ диагностирована маточная беременность. На 38-й неделе гестации путем кесарева сечения родился доношенный здоровый ребенок.

Клинический случай 2

Пациентка К., 37 лет, обратилась в отделение ВРТ с жалобами на отсутствие беременности в течение 4 лет во втором браке (в первом браке также отмечалось бесплодие 7 лет). Соматических заболеваний не отмечала. В анамнезе, в возрасте 21 года, – стационарное лечение по поводу острого сальпингоофорита. В 31 год, учитывая первичное бесплодие, проведена лапароскопия, адгезиолизис, сальпингонеостомия с двух сторон (наличие гидросальпинксов). Соматический статус без особенностей. ИМТ – 20,8 кг/м². Обследована согласно действующим порядкам [5, 10]. Показатели овариального резерва на момент обращения: ФСГ – 7,4 МЕ/л (3,03–8,08), АМГ – 3,7 нг/мл (0,07–7,35), КАФ – 13. По результатам спермограммы – нормозоспермия. При УЗИ органов малого таза патологии выявлено не было.

Учитывая возраст пациентки, длительность бесплодия и отсутствие эффекта от других методов лечения, рекомендована программа ЭКО и ПЭ. Проведен протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона, стартовая доза р-чФСГ (фоллитропин альфа) составила 150 МЕ (суммарная курсовая доза 1650 МЕ). На 12-й день овариальной стимуляции назначен триггер (хориогонадотропин альфа 6500 МЕ). Трансвагинальная пункция фолликулов произведена через 36 ч, получено 12 ооцитов.

Оплодотворение методом ЭКО, получено 8 эмбрионов. При осмотре в день переноса (5-е сутки после трансвагинальной пункции) по результатам УЗИ выявлены признаки гидросальпинкса справа. Следует отметить, что клинических симптомов не определялось. Учитывая наличие патологии, было принято решение подвергнуть криоконсервации всех эмбрионов хорошего качества (3 эмбриона на 5-е сутки культивирова-

ния). Пациентка была прооперирована в объеме вмешательства – двусторонняя сальпингэктомия лапароскопическим доступом. Спустя 3 мес пациентке произведен перенос двух размороженных эмбрионов в полость матки. На 14-й день после переноса эмбрионов получен положительный результат на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). На 21-й день при УЗИ в полости матки визуализируются два плодных яйца. Беременность дихориальной диамниотической двойней протекала типично, без осложнений. На 38-й неделе путем операции кесарева сечения родились два здоровых ребенка.

Подобные клинические случаи не являются исключительными. Напротив, проблема рецидива гидросальпинкса у пациенток в программах ВРТ весьма актуальна. Учитывая тенденцию увеличения возраста пациенток, впервые обратившихся с вопросом бесплодия, а также снижения с возрастом овариального резерва и качества ооцитов, любое промедление перед программами ВРТ может быть фатальным. Перед врачом-репродуктологом при выявлении у пациентки гидросальпинкса может остро стоять вопрос, что делать сначала – произвести овариаль-

ную стимуляцию и криоконсервировать полученные ооциты/эмбрионы или произвести сальпингэктомию и только потом начинать протокол ЭКО.

В настоящее время определено влияние сальпингэктомии при наличии гидросальпинкса на овариальный резерв женщины [11]. Часть авторов отмечают некоторое снижение уровня АМГ на фоне гидросальпинкса, но при этом частота наступивших беременностей не снижалась [12, 13].

Более того, крупные исследования показывают эффективность оперативного лечения гидросальпинкса перед программами ВРТ, увеличивая, при этом частоту наступления беременности в 5 раз [14, 15].

В заключение следует сказать, что наличие гидросальпинкса влияет на репродуктивную функцию и исход программ ВРТ. Но его оперативное лечение (сальпингэктомию) не оказывает отрицательного влияния, напротив способствует увеличению количества клинических беременностей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Национальное руководство. Гинекология. Под руководством Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М., 2017. [Natsional'noe rukovodstvo. Ginekologiya. Ed G.M. Savel'eva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov et al. Moscow, 2017 (in Russian).]
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted diseases treatment guidelines. 2015.
3. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998; 70: 492–9. DOI: 10.1016/S0015-0282(98)00200-3
4. Copperman AB, Wells V, Luna M et al. Presence of hydrosalpinx correlated to endometrial inflammatory response in vivo. *Fertil Steril* 2006; 86: 972–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.02.113
5. Клинические рекомендации. Женское бесплодие. М., 2021. [Klinicheskie rekomendatsii. Zhenskoe besplodie. Moscow, 2021 (in Russian).]
6. Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J. Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001; 16: 2403–10. DOI: 10.1093/humrep/16.6.1135
7. Ng KYB, Cheong Y. Hydrosalpinx – Salpingostomy, salpingectomy or tubal occlusion. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019; 59: 41–47. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.011. PMID: 30824209.
8. Bayrak A, Harp D, Saadat P et al. Recurrence of hydrosalpinges after cuff neosalpingostomy in a poor prognosis population. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23 (6): 285–8. DOI: 10.1007/s10815-006-9050-4. PMID: 16865531; PMCID: PMC3506369.
9. Рудакова Е.Б. Очерки экстракорпорального оплодотворения. М., 2019. [Rudakova E.B. Ocherki ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniia. Moscow, 2019 (in Russian).]
10. Приказ Минздрава России №803н от 31.07.2020 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». [Prikaz Minzdrava Rossii №803n ot 31.07.2020 "O poriadke ispol'zovaniia vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii, protivopokazaniakh i ogranicheniakh k ikh primeneniui" (in Russian).]
11. Findley AD, Siedhoff MT, Hobbs KA et al. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2013; 100: 1704–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1997
12. Ye XP, Yang YZ, Sun XX. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum anti-Müllerian hormone level and ovarian reserve. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 53.e1–10. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.07.027
13. Vignarajan CP, Malhotra N, Singh N. Ovarian Reserve and Assisted Reproductive Techniques Outcomes After Laparoscopic Proximal Tubal Occlusion or Salpingectomy in Women with Hydrosalpinx Undergoing in Vitro Fertilization: A Randomized Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2019; 26 (6): 1070–5. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.10.013. PMID: 30366115.
14. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC et al. Tubal surgery before IVF. *Hum Reprod Update*. 2011;17:3. DOI: 10.1093/humupd/dmq012
15. Noventa M, Gizzo S, Saccardi C et al. Salpingectomy before assisted reproductive technologies: a systematic literature review. *J Ovarian Res* 2016; 9 (1): 74. DOI: 10.1186/s13048-016-0284-1. PMID: 27809927; PMCID: PMC5094031.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Стрижова Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, гинеколог-репродуктолог, ОП Женская консультация ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва». E-mail: statyana333@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2909-5440

Tatiana V. Strizhova – Cand. Sci. (Med.), Gynecologist, Fertility Specialist, Separate division Women's Consultation "Pletnev City Clinical Hospital". E-mail: statyana333@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2909-5440

Рудакова Елена Борисовна – д-р мед. наук, ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр». E-mail: doctor_rudakova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5387-2804

Elena B. Rudakova – D. Sci. (Med.), Moscow Regional Perinatal Center. E-mail: doctor_rudakova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5387-2804

Замаховская Любовь Юрьевна – акушер-гинеколог, репродуктолог, ООО «Витроклиник»

Liubov Yu. Zamakhovskaya – Obstetrician-Gynecologist, Fertility Specialist, VitroClinic

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2021

Эмпирическая гормональная терапия идиопатического мужского бесплодия

Л.Е. Белый

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия
lbely@yandex.ru

Аннотация

В настоящее время с проблемой бесплодия сталкивается 15% пар. В половине случаев обнаруживается так называемый мужской фактор, обычно сочетающийся с аномальными параметрами эякулята. К сожалению, очень часто причина мужского бесплодия остается неизвестной, а невозможность нивелировать причинный фактор мужского бесплодия ассоциируется с неизбежностью использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) как безальтернативного варианта решения проблемы бесплодного брака. Однако концепция восприятия мужского бесплодия как неизлечимой проблемы, решаемой исключительно с помощью ВРТ, является спорной. Мужчинам с идиопатическим бесплодием может быть предложено эмпирическое медикаментозное лечение. Сегодня существуют два основных направления эмпирического лечения – применение антиоксидантов и использование гормональных средств. В данном обзоре рассмотрены современные возможности эмпирической гормонотерапии, обсуждаются различные ее варианты: применение гонадотропинов, селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, ингибиторов ароматазы.

Ключевые слова: мужское бесплодие, спермограмма, мужской фактор, гонадотропины, андрогены, ингибиторы ароматазы, кломифена цитрат.

Для цитирования: Белый Л.Е. Эмпирическая гормональная терапия идиопатического мужского бесплодия. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 4: 13–18. DOI: 10.47407/kragr2021.1.4.000026

Empiric hormonal therapy for idiopathic male infertility

Lev E. Belyi

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia
lbely@yandex.ru

Abstract

Currently, 15% of couples face the problem of infertility. In half of the cases, the so-called male factor is detected, usually combined with abnormal parameters of the ejaculate. Unfortunately, very often the cause of male infertility remains unknown, and the inability to eliminate the causal factor of male infertility is associated with the inevitability of using assisted reproductive technologies (ART) as an alternative solution to the problem of infertility. However, the concept of perception of male infertility as an incurable problem solved exclusively with the help of ART is controversial. Men with idiopathic infertility may be offered empirical medical treatment. Today there are two main directions of empirical treatment: the use of antioxidants and the use of hormonal agents. This review examines the current possibilities of empirical hormone therapy, discusses its various options: the use of gonadotropins, selective estrogen receptor modulators, aromatase inhibitors.

Key words: male infertility, spermogram, male factor, gonadotropins, androgens, aromatase inhibitors, clomiphene citrate.

For citation: Belyi L.E. Empiric hormonal therapy for idiopathic male infertility. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2021; 4: 13–18. DOI: 10.47407/kragr2021.1.4.000026

Под бесплодием понимается отсутствие в течение 1 года и более беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства (Всемирная организация здравоохранения) [1]. Известно, что в настоящее время с проблемой бесплодия сталкиваются 15% пар [2]. У половины бесплодных пар обнаруживается так называемый мужской фактор, обычно сочетающийся с аномальными параметрами эякулята [1].

Нужно признать, что, несмотря на существенный научно-технический прогресс в области репродуктологии, в 25% случаев причина мужского бесплодия остается неизвестной [3]. Понимание этиологии мужского бесплодия в каждом конкретном случае позволяет выстраивать различные терапевтические стратегии. Подобная практика с успехом используется, например,

при гипогонадотропном гипогонадизме, инфекции добавочных мужских половых желез, нарушениях эякуляции [4, 5].

В повседневной клинической практике достаточно часто невозможность установить, а значит, и нивелировать причинный фактор мужского бесплодия ассоциируется с неизбежностью использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), как безальтернативного варианта решения проблемы бесплодного брака [6].

Кроме того, в последние годы замечена тенденция замены экстракорпорального оплодотворения интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов (ICSI – Intra Cytoplasmic Sperm Injection) [7]. Сегодня не прекращается научная дискуссия о потенциальных рисках возникновения врожденных пороков развития, эпиге-

нетических нарушений, хромосомных аномалий, онкопатологии в результате применения ВРТ [8]. Очевидно, что обсуждаемые риски могут быть обусловлены отсутствием естественной селекции мужских гамет при рутинном применении ICSI, поэтому концепция восприятия мужского бесплодия как неизлечимой проблемы, решаемой исключительно с помощью ВРТ, является спорной [6].

Если речь заходит об идиопатическом мужском бесплодии, то лечение может носить исключительно эмпирический характер. По мнению [2], мужчинам с идиопатическим бесплодием должен быть предоставлен выбор между ВРТ и эмпирическим медикаментозным лечением. В зависимости от механизма действия эмпирическая терапия может быть разделена на два направления: применение антиоксидантов и использование гормональных средств [3]. Помимо обозначенных направлений медикаментозного лечения, эксперты Европейской ассоциации урологов к эмпирическому лечению относят и поведенческую терапию, включающую снижение массы тела, физическую активность, отказ от курения и злоупотребления алкоголем [9].

Какаясь антиоксидантной терапии, можно сказать, что антиоксиданты относительно безопасны, недороги и широко доступны [10]. Однако проблема заключается в недостаточности полученных научных данных для создания индивидуальных протоколов антиоксидантной терапии, основанных на индивидуальных особенностях окислительно-восстановительного потенциала семенной жидкости мужчин с бесплодием [11]. Именно поэтому применение антиоксидантов и эмпирическая гормонотерапия часто являются не взаимоисключающими, а, наоборот, взаимодополняющими терапевтическими стратегиями при идиопатическом мужском бесплодии.

Гормональная регуляция сперматогенеза достаточно хорошо изучена. Мужские гонады выполняют две основные функции: выработку тестостерона и сперматогенез. Обе функции регулируются путем передачи сигналов гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью (ГГГ-ось). Началом цепи последовательных событий является пульсирующая секреция и поступление гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) из гипоталамуса через портальную систему в гипофиз, где стимуляция приводит к высвобождению гонадотропинов.

Лютеинизирующий гормон (ЛГ), синтезируемый гипофизом, стимулирует синтез тестостерона клетками Лейдига в яичках и продукцию инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1, англ. insulin-like growth factor 1), который играет важную роль в активации рецепторов ЛГ в клетках Лейдига, стероидогенезе и созревании сперматозоидов [12, 13].

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), вырабатываемый гипофизом, стимулирует в яичках клетки Сертоли, обеспечивая поддержание дифференцировки и созревания сперматогоний [14].

Для адекватного сперматогенеза обязательными условиями являются высокий уровень интратестикуляр-

лярного тестостерона (в 50–100 раз выше, чем в сыворотке крови) в ответ на ЛГ и стимуляция фолликуло-стимулирующим гормоном клеток Сертоли [15–17].

ГГГ-ось функционирует по принципу отрицательной обратной связи. Эндогенный тестостерон, синтезированный в яичках, подавляет высвобождение ГнРГ и ЛГ в гипоталамусе и гипофизе, что, соответственно, в итоге приводит к снижению выработки тестостерона [18]. Кроме этого, тестостерон опосредованно регулирует секрецию гонадотропинов с помощью эстрогенов, синтезированных путем периферической конверсии тестостерона с помощью ароматазы. Эстрогены в большей степени оказывают влияние на секрецию ЛГ, нежели чем на ФСГ [19]. Дополнительное ингибирующее воздействие на секрецию ФСГ по принципу отрицательной обратной связи реализуется с помощью ингибина В, секретлируемого клетками Сертоли.

Таким образом, ГГГ-ось представляет собой динамическую, но жестко регулируемую многоуровневую гормональную систему, контролирующую сперматогенез.

Как правило, целью эмпирической гормонотерапии при идиопатическом мужском бесплодии является модуляция ГГГ-оси, позволяющая в ряде случаев рассчитывать на увеличение уровня интратестикулярного тестостерона и улучшение сперматогенеза.

В качестве гормональных агентов для эмпирического применения при идиопатическом мужском бесплодии рассматриваются гонадотропины, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM), ингибиторы ароматазы (ИА) и андрогены.

Гонадотропины – сегодня это единственный класс лекарств, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) для лечения мужского бесплодия, обусловленного гипогонадотропным гипогонадизмом [2]. Полученные из мочи очищенные экстракты хорионического гонадотропина человеческого (ХГЧ), ФСГ, человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ), наряду с рекомбинантными формами ФСГ и ЛГ, доступны для лечения идиопатического бесплодия [20, 21]. Эксперты Европейской ассоциации урологов рекомендуют при гипогонадотропном гипогонадизме для стимуляции сперматогенеза применять комбинацию ХГЧ и рекомбинантного ФСГ или импульсную терапию ГнРГ [9].

ХГЧ присуща, схожая с ЛГ, биологическая активность. На фоне применения ХГЧ возможно достижение интратестикулярной концентрации тестостерона, превосходящей в 100 раз концентрацию этого гормона в периферической крови.

ФСГ стимулирует сперматогенез как вне зависимости от тестостерона, так и с помощью механизмов, отчасти пересекающихся с эффектами тестостерона. Нужно отметить, что ФСГ в основном действует на начальных этапах, тогда как тестостерон оказывает стимулирующее влияние на заключительных этапах сперматогенеза. Именно ФСГ ответственен за окончательное определение количества клеток Сертоли, пролиферацию

сперматогоний, образование сперматид и обеспечение зародышевых клеток необходимыми питательными веществами [21, 22].

К сожалению, нужно признать, что достигнутые результаты использования ХГЧ при гипогонадотропном гипогонадизме не применимы к популяции мужчин с идиопатическим бесплодием. Результаты некоторых из рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалось использование ЧМГ или ФСГ в сочетании с ХГЧ для лечения нормогонадотропной олигоастенотератозооспермии показали неэффективность данной терапии [23, 24].

В то же время в исследовании [25] продемонстрировано, что при идиопатической олигоастенотозооспермии высокие дозы ФСГ приводят к существенному увеличению концентрации сперматозоидов, некоторому улучшению их подвижности при отсутствии положительных изменений морфологии. В Кокрановском обзоре, рассматривающем применение гонадотропинов при идиопатическом мужском бесплодии, были проанализированы результаты шести рандомизированных исследований с 456 участниками [26]. Коэффициент живорождения составлял 27% против 0%, а уровень спонтанных беременностей – 16% против 7% по сравнению с группой, не получавших терапии. Однако при использовании ICSI внутриматочной инсеминации не наблюдалось значительных различий между группами. Авторы признают, что малое количество исследований и низкое их качество не дают возможности сделать окончательные выводы.

Сегодня в литературе можно найти свидетельства того, что лечение с применением ФСГ улучшает показатели спермограммы у мужчин с идиопатической олигозооспермией и нормальным уровнем ФСГ [21]. Есть сообщения, что введение ФСГ может уменьшать степень фрагментации ДНК сперматозоидов [27]. Результаты исследования [28] показали, что предшествующее TESA назначение гонадотропинов повышает успешность данной манипуляции и положительно влияет не только на сперматогенез, но и на частоту наступления беременности. Положительные результаты в ответ на лечение наблюдались у тех мужчин, у которых имели место гистологические доказательства гипосперматогенеза. По мнению [29], у мужчин с первичной сперматогенной недостаточностью и нормальным уровнем ФСГ можно обсуждать назначение эмпирической терапии гонадотропинами, но это лечение из-за отсутствия доказательных исследований следует считать не более чем экспериментальным. Однако чуть позднее, в метаанализе, опубликованном в 2015 г. [30] и включающем 15 исследований (более 1200 участников), продемонстрировано увеличение числа спонтанных беременностей и беременностей при использовании ВРТ после лечения с применением ФСГ.

Неоднородность результатов лечения идиопатического мужского бесплодия требует поиска прогностических маркеров эффективности лечения. По мнению [6], ни исходный уровень ФСГ, ни базовое количество спер-

матозоидов не являются показателями, позволяющими провести отбор пациентов, лечение гонадотропинами которых может увенчаться успехом. Рядом авторов предложен так называемый фармакогенетический подход [6, 31, 32], основанный на полиморфизме генов рецепторов ФСГ. Возможно, проведение исследований в данном направлении позволит сформировать стратегию, которая могла бы позволить идентифицировать мужчин с идиопатическим бесплодием, у которых лечение гонадотропинами оказало бы терапевтический эффект.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM). Основными представителями этой группы являются кломифена цитрат, тамоксифен, торемифен. Механизм действия SERM обусловлен специфическим связыванием с эстрогеновыми рецепторами на уровне гипоталамуса и гипофиза, что обеспечивает блокаду отрицательной обратной связи ГГГ-оси. В итоге усиливается секреция ЛГ и ФСГ из передней доли гипофиза, что увеличивает продукцию тестостерона яичками, и стимулирует сперматогенез [29]. М. Chehab и соавт. (2015 г.) придерживаются мнения, что сам по себе механизм действия кломифена предопределяет невысокую его эффективность у мужчин с повышенным уровнем ФСГ, а также в тех случаях, когда на фоне применения кломифена цитрата отсутствует «всплеск» активности ФСГ [33].

Кокрановский обзор, опубликованный в конце прошлого столетия, продемонстрировал, что и кломифена цитрат, и тамоксифен оказывают положительное влияние на гормональный статус (повышение уровня тестостерона в сыворотке крови), однако доказательств положительного влияния на исходы беременности недостаточно [34].

В многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, выполненное в 1992 г., были включены 190 мужчин, которым в связи с идиопатическим бесплодием был назначен либо кломифена цитрат, либо плацебо на протяжении 6 мес. Частота наступления беременности через 8 мес составила 11,7% и 8,1% в группах плацебо и кломифена соответственно. Примечательно, что никаких различий между двумя группами в показателях спермограммы установлено не было [35]. В то же время в исследованиях [36, 37] наряду с повышением уровня гонадотропинов в сыворотке крови на фоне применения кломифена цитрата было отмечено улучшение показателей спермограммы.

Тем не менее недавний метаанализ 11 рандомизированных контролируемых исследований показал, что терапия SERM была связана со статистически значимым увеличением частоты наступления беременности, увеличением концентрации и подвижности сперматозоидов. Помимо этого, было установлено, что применение кломифена (50 мг/сут) или тамоксифена (20–30 мг/сут) на протяжении 3–6 мес оказывает статистически значимое положительное влияние на частоту наступления беременности [38].

В недавнем исследовании [39] авторы предположили, что у мужчин с идиопатическим бесплодием и гипогонадизмом (уровень тестостерона ≤ 264 нг/дл) на фоне применения кломифена цитрата уровень общего тестостерона в сыворотке крови и показатели спермограммы будут меняться в лучшую сторону в большей степени, нежели, чем у мужчин с нормальным уровнем тестостерона. Кломифена цитрат назначался в суточной дозе 50 мг на протяжении 3 мес. Курс лечения привел к значительному увеличению уровня общего тестостерона ($p < 0,001$) и концентрации сперматозоидов ($p = 0,03$). Никаких значительных изменений подвижности или морфологии сперматозоидов после применения кломифена цитрата отмечено не было. В группе мужчин с базовым уровнем тестостерона ≤ 264 нг/дл уровень тестостерона и концентрация сперматозоидов выросли в 2,3–2,6 раза, в то время как при значениях тестостерона > 264 нг/дл исследуемые показатели выросли лишь в 1,45–2,5 раза ($p < 0,01$).

Существует еще один нюанс применения кломифена цитрата при мужском бесплодии, о котором необходимо упомянуть. Несмотря на то что основная цель лечения – улучшить параметры спермы и уровень тестостерона, существуют немногочисленные сообщения о парадоксальном снижении показателей спермограммы. T. Gundewar и соавт. [40] проведен поиск в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library и Scopus и системный обзор оригинальных исследований, сообщающих о неблагоприятных эффектах терапии кломифена цитратом. В этот обзор вошли 384 мужчины из 11 различных исследований. Среди них у 19%, 21%, 17%, получавших кломифен, установлено снижение общего количества, концентрации и подвижности сперматозоидов соответственно. Авторы указывают на необходимость дополнительных исследований, касающихся этого аспекта терапии кломифена цитратом.

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют неоднозначные результаты. Это позволяет предположить, что применение кломифена цитрата может быть целесообразным при определенных клинических сценариях. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования для уточнения показаний к применению SERM при мужском бесплодии [41].

Ингибиторы ароматазы. Лекарственные средства этой группы представляют собой соединения, блокирующие фермент ароматазу, тем самым останавливая конверсию тестостерона в эстрадиол.

Известно, что сочетание высокого уровня эстрогенов с низким уровнем тестостерона нарушает сперматогенез [42]. Кроме того, повышенный уровень эстрогенов приведет к подавлению отрицательной обратной связи в ГГГ-оси, а значит и к снижению ЛГ, необходимого для стимуляции продукции тестостерона, а также снижению ФСГ, участвующего в сперматогенезе [19].

Сегодня накоплен определенный опыт применения ИА при идиопатическом мужском бесплодии [43–45]. Данный вариант терапии уменьшает негативное влияние избыточного уровня эстрогенов на сперматогенез

и, соответственно, противодействует подавлению механизма отрицательной обратной связи в ГГГ-оси.

Ранее при мужском бесплодии использовались стероидные ИА (тестолактон, форместан и экзестестан), которые с течением времени были вытеснены нестероидными ингибиторами (летрозол, анастрозол). Если первые обладают способностью необратимого связывания с активным центром ароматазы и полной инактивации данного фермента, то вторые являются конкурентными обратимыми ингибиторами [46]. Очевидно, что ИА могут усиливать синтез эндогенного тестостерона и его уровень в сыворотке крови у мужчин [44].

Однако терапия ИА показана далеко не всем мужчинам с идиопатическим бесплодием. Применение данной группы лекарственных средств рекомендовано с соотношением уровня тестостерона к уровню эстрадиола менее 10 ($T/E_2 < 10$) [44]. У здоровых фертильных мужчин среднее отношение T (нг/дл⁻¹) / E_2 (пг/мл⁻¹) составляет $14,5 \pm 1,2$, тогда как у мужчин с необструктивной азооспермией T/E_2 составляет $6,9 \pm 0,6$ [Pavlovich], а у мужчин с синдромом Клайнфельтера $T/E_2 - 4,4 \pm 0,5$ [45].

В исследовании [47] у 27 мужчин с идиопатическим бесплодием и отношением $T/E_2 < 10$ на фоне применения летрозола произошло не только увеличение уровня тестостерона и снижение уровня эстрадиола в сыворотке крови, но и улучшение всех ключевых показателей спермограммы. У 20% мужчин с олигоспермией у партнерш наступила спонтанная беременность, а у 24% мужчин с азооспермией в эякуляте были обнаружены сперматозоиды.

J. Raman и соавт. (2002 г.) проведено сравнительное исследование эффективности тестолактона и анастрозола у субфертильных мужчин с аномальным соотношением тестостерона и эстрадиола. Авторы пришли к заключению, что как стероидные ИА, так и нестероидные ИА приводят не только к нормализации соотношения уровней тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови, но и к улучшению параметров спермограммы. Результаты исследования позволяют считать, что анастрозол, по-видимому, не менее эффективен, чем тестолактон у обозначенной категории мужчин, за исключением подгруппы с синдромом Клайнфельтера, у которых эффективность лечения тестолактоном оказалась выше [45].

Коррелирует ли изменение соотношения тестостерона и эстрадиола на фоне применения ИА со степенью улучшения сперматогенеза? O. Shoshany и соавт. (2017 г.) попытались найти ответ на этот вопрос. Все вошедшие в исследование 86 бесплодных мужчин с аномальным отношением T/E_2 получали 1 мг анастрозола в сутки. В целом у 95,3% пациентов после курса лечения наблюдалось закономерное повышение уровня тестостерона и снижение уровня эстрадиола в сыворотке крови. У 18 из 21 мужчины с олигозооспермией произошло увеличение общего количества и подвижности сперматозоидов, причем степень увеличения общего количества сперматозоидов коррелировала с изменением отношения T/E_2 . Однако у мужчин с азооспермией, крип-

тозооспермией, несмотря на улучшение эндокринных показателей, никаких положительных изменений в спермограмме не наблюдалось [48].

Нужно признать, что проведенные исследования влияния ИА на мужскую фертильность малочисленны, содержат малое количество участников, не являются рандомизированными и плацебо-контролируемыми. В большинстве исследований изучено влияние ИА на фертильность у мужчин, отобранных на основании наличия аномального отношения Т/Е₂. Именно поэтому ИА в лечении идиопатического мужского бесплодия имеют ограниченное применение.

Андрогены. Сегодня общеизвестно, что андрогены необходимы для обеспечения нормального сперматогенеза. Тестостерон работает в синергии с ФСГ, а в некоторых случаях интратестикулярный тестостерон может компенсировать недостаточность ФСГ [49]. Кроме того, добавочные мужские половые железы (придатки яичек, семенные пузырьки, предстательная железа), участвующие в образовании компонентов эякулята, являются органами-мишенями для андрогенов [50, 51].

Однако экзогенный тестостерон подавляет ГГГ-ось и тем самым приводит к снижению уровня интратестикулярного тестостерона, а также угнетению сперматогенеза [de Souza]. На восстановление сперматогенеза, остановленного на фоне экзогенного поступления тестостерона, может потребоваться до 2 лет [2]. Так называемая теория рикошета, предполагающая, что внезапная отмена андрогенов, подавляющих секрецию гонадотропинов и сперматогенез, приведет к временному повышению уровня ФСГ и стимуляции сперматогенеза, оказалась несостоятельной [52]. Именно поэтому сегодня эксперты Европейской ассоциации урологов не рекомендуют использовать тестостерон при лечении мужского бесплодия [9].

Выводы

1. Эмпирическая гормонотерапия является активно развивающимся направлением медикаментозного лечения идиопатического мужского бесплодия, однако предикторы эффективности того или иного варианта эмпирического гормонального лечения, к сожалению, на сегодняшний день не определены.

2. В настоящее время в качестве эмпирического гормонального лечения используются гонадотропины, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, ингибиторы ароматазы. Однако из-за отсутствия рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не сформулированы критерии выбора и показания к назначению того или иного варианта лечения, отсутствуют четкие данные о предпочтительной продолжительности лечения, используемых дозировках. Недостаточно данных для построения индивидуальных терапевтических протоколов.

3. Частным случаем прогресса в эмпирической гормонотерапии идиопатического мужского бесплодия является формирование фармакогенетического подхода к назначению гонадотропинов, основанного на полиморфизме генов рецепторов ФСГ. Возможно, подобного рода исследования в будущем позволят оптимизировать все варианты эмпирической гормонотерапии мужского бесплодия, повысить ее эффективность.

4. Экзогенный тестостерон приводит к снижению уровня интратестикулярного тестостерона и угнетает сперматогенез, что делает невозможным использование андрогенов в качестве средств эмпирической терапии мужского бесплодия.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
2. Tadros NN, Sabanegh ES. Empiric medical therapy with hormonal agents for idiopathic male infertility. *Indian J Urol* 2017; 33 (3): 194–98.
3. Jung JH, Seo JT. Empirical medical therapy in idiopathic male infertility: Promise or panacea? *Clin Exp Reprod Med* 2014; 41 (3): 108–14.
4. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh ES. Jr Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *J Urol* 2012; 187: 973–8.
5. Kumar R, Gautam G, Gupta NP. Drug therapy for idiopathic male infertility: rationale versus evidence. *J Urol* 2006; 176: 1307–12.
6. Schubert M, Pérez Lanuza L, Gromoll J. Pharmacogenetics of FSH Action in the Male. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 47.
7. Blumenauer V, Czeromin U, Fiedler K et al. D.I.R. Annual 2014 – The German IVF-Registry. *J Reproduktionsmed Endokinol* 2015; 12: 509–45.
8. Esteves SC, Roque M, Bedoschi G et al. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Nat Rev Urol* 2018; 15: 535–62.
9. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan. 2021. ISBN: 978-94-92671-13-4.
10. Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World J Mens Health* 2019; 37 (3): 296–312.
11. Atik RB, Christiansen OB, Elson J et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open* 2018; 2: hoy004.
12. McBride JA, Coward RM. Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolic-androgenic steroid use. *Asian J Androl* 2016; 18 (3): 373–80.
13. Wang G, Hardy MP. Development of Leydig cells in the insulin-like growth factor-I (igf-I) knockout mouse: effects of igf-I replacement and gonadotropic stimulation. *Biol Reprod* 2004; 70: 632–9.
14. Nieschlag E, Simoni M, Gromoll J, Weinbauer GF. Role of FSH in the regulation of spermatogenesis: clinical aspects. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 139–46.
15. Dabaja AA, Schlegel PN. Medical treatment of male infertility. *Transl Androl Urol* 2014; 3 (1): 9–16.
16. Jarow JP, Zirkin BR. The androgen microenvironment of the human testis and hormonal control of spermatogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1061: 208–220.
17. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. *World J Urol* 2003; 21: 341–5.
18. Siegel ET, Kim HG, Nishimoto HK, Layman LC. The molecular basis of impaired follicle-stimulating hormone action: evidence from

- human mutations and mouse models. *Reprod Sci* 2013; 20: 211–33.
19. Santen RJ. Feedback control of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion by testosterone and estradiol in men: physiological and clinical implications. *Clin Biochem* 1981; 14: 243–51.
 20. Rittenberg V, El-Toukhy T. Medical treatment of male infertility. *Hum Fertil (Camb)* 2010; 13: 208–16.
 21. Simoni M, Santi D. FSH treatment of male idiopathic infertility: Time for a paradigm change. *Andrology* 2020; 8 (3): 535–44.
 22. Jan SZ, Hamer G, Repping S et al. Molecular control of rodent spermatogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 1838–50.
 23. Knuth UA, Hönigl W, Bals-Pratsch M et al. Treatment of severe oligospermia with human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin: a placebo-controlled, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1081–7.
 24. Kamischke A, Behre HM, Bergmann M et al. Recombinant human follicle stimulating hormone for treatment of male idiopathic infertility: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Hum Reprod* 1998; 13: 596–603.
 25. Paradisi R, Busacchi P, Seracchioli R et al. Effects of high doses of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male factor infertility: Results of a pilot study. *Fertil Steril* 2006; 86: 728–31.
 26. Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Libr* 2013; 8: CD005071.
 27. Colacurci N, De Leo V, Ruvo G et al. Recombinant FSH Improves Sperm DNA Damage in Male Infertility: A Phase II Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 383.
 28. Foresta C, Bettella A, Garolla A et al. Treatment of male idiopathic infertility with recombinant human follicle-stimulating hormone: a prospective, controlled, randomized clinical study. *Fertil Steril* 2005; 84: 654–61.
 29. Ramasamy R, Stahl PJ, Schlegel PN. Medical therapy for spermatogenic failure. *Asian J Androl* 2012; 14 (1): 57–60.
 30. Santi D, Granata AR, Simoni M. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: a meta-analysis. *Endocr Connect* 2015; 4 (3): R46–R58.
 31. Busch AS, Kliesch S, Tüttelmann F, Gromoll J. FSHB-211G>T stratification for follicle-stimulating hormone treatment of male infertility patients: making the case for a pharmacogenetic approach in genetic functional secondary hypogonadism. *Andrology* 2015; 3: 1050–3.
 32. Simoni M, Casarini L. Mechanisms in endocrinology: genetics of FSH action – A 2014-and-beyond view. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 91–107.
 33. Chehab M, Madala A, Trussell JC. On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility. *Fertil Steril* 2015; 103: 595–604.
 34. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 1996; 4: CD000151.
 35. A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. World Health Organization. *Int J Androl* 1992; 15: 299–307.
 36. Micic S, Dotlic R. Evaluation of sperm parameters in clinical trial with clomiphene citrate of oligospermic men. *J Urol* 1985; 133: 221–2.
 37. Paulson DF. Clomiphene citrate in the management of male hypofertility: Predictors for treatment selection. *Fertil Steril* 1977; 28: 1226–1229.
 38. Chua ME, Escusa KG, Luna S et al. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology* 2013; 1: 749–57.
 39. Delu A, Kiltz RJ, Kuznetsov VA, Trussell JC. Clomiphene citrate improved testosterone and sperm concentration in hypogonadal males. *Syst Biol Reprod Med* 2020; 66 (6): 364–9.
 40. Gundewar T, Kuchakulla M, Ramasamy R. A paradoxical decline in semen parameters in men treated with clomiphene citrate: A systematic review. *Andrologia* 2021; 53 (1): e13848.
 41. Roth LW, Ryan AR, Meacham RB. Clomiphene citrate in the management of male infertility. *Semin Reprod Med* 2013; 31 (4): 245–50.
 42. Bharti S, Misro MM, Rai U. Clomiphene citrate potentiates the adverse effects of estrogen on rat testis and down-regulates the expression of steroidogenic enzyme genes. *Fertil Steril* 2013; 99: 140–8.
 43. Clark RV, Sherins RJ. Treatment of men with idiopathic oligozoospermic infertility using the aromatase inhibitor, testolactone. Results of a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial with crossover. *J Androl* 1989; 10: 240–7.
 44. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001; 165: 837–41.
 45. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol* 2002; 167: 624–9.
 46. Wickings EJ, Middleton MC, Hillier SG. Non-steroidal inhibition of granulosa cell aromatase activity in vitro. *J Steroid Biochem* 1987; 26 (6): 641–6.
 47. Saylam B, Efesoğlu O, Cayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertil Steril* 2011; 95: 809–11.
 48. Shoshany O, Abhyankar N, Mufarreh N et al. Outcomes of anastrozole in oligozoospermic hypogonadotropic subfertile men. *Fertil Steril* 2017; 107 (3): 589–94.
 49. Abel MH, Baker PJ, Charlton HM et al. Spermatogenesis and sertoli cell activity in mice lacking sertoli cell receptors for follicle-stimulating hormone and androgen. *Endocrinology* 2008; 149: 3279–85.
 50. Sabanegh EJ, Agarwal A. Male infertility. In: Campbell MF, Walsh PC, Wein AJ, editors. *Campbell-Walsh urology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012. pp. 616–47.
 51. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Androgens versus placebo or no treatment for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 1996; 18: CD000150.
 52. de Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU Int* 2011; 108: 1860–5.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Белый Лев Евгеньевич – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии, ортопедии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». E-mail: lbely@yandex.ru
Lev E. Belyi – D. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University. E-mail: lbely@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2021

Диагностические аспекты аденомиоза

Т.В. Клинышкова¹, Е.А. Церцанова², Н.П. Чернышова², Е.Е. Совеико³

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

² ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Омск», Омск, Россия;

³ ООО Клинико-диагностический центр «Ультрамед», Омск, Россия

klin_tatyana@mail.ru

Аннотация

Аденомиоз характеризуется наличием эндометрий-подобного эпителия и стромы за пределами эндометрия в миометрии, вызывая появление дисменореи, хронической тазовой боли, обильных менструальных кровотечений (ОМК). Современные эпидемиологические и клинические данные меняют классическую картину аденомиоза как заболевания пременопаузы. Диагностические подходы при аденомиозе требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования. Оценить клинические проявления и результаты применения неинвазивных методов визуализации матки у женщин, страдающих аденомиозом.

Материал и методы. В исследование включены 79 пациенток: пациентки репродуктивного возраста и менопаузального перехода (40,5±6,2 года) с аденомиозом (n=59), верифицированным в 42 (71,2%) случаях, и 20 женщин группы контроля. Применялись общеклинические методы, ультразвуковое исследование в режиме 3D, магнитно-резонансная томография, гистероскопия и биопсия эндометрия, резектоскопическая биопсия миометрия; гистологическое исследование, статистические методы.

Результаты. Установлено, что среди пациенток с аденомиозом значительна доля женщин в возрасте до 35 лет (28,8%). Среди обследованных женщин нерожавших – 25,4%, наличие бесплодия – в 18,8% случаев, включая первичное (12,5%). Среднее количество аборт – 1,17±0,22 (M±SE), число женщин с абортами и без в анамнезе не имело различий (p>0,05). В анамнезе больных с аденомиозом операции на матке составили 35,6% случаев, по поводу перитонеального эндометриоза – 11,9%. Наблюдалось преобладание дисменореи (96,6%) в значении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 48,8±2,23 мм (M±SD) и ОКМ (72,9%). При аденомиозе объем матки (103,35±13,01 см³) превышал показатели группы контроля (42,4±2,96 см³); p=0,000 (83,1%); разница толщины передней и задней стенки миометрия составила 4,0 (2,0; 8,8) мм [P50 (P25; P75)]; толщина переходной зоны (JZ) миометрия ≥12 мм отмечена в 62,5% случаев. Выявлено повышение индекса резистентности в радиальных и базальных артериях матки, снижение васкуляризационных индексов в миометрии в сравнении с контролем (p<0,05).

Заключение. Представлены диагностические возможности традиционных клинико-морфологических и современных методов визуализации миометрия, направленные на своевременное выявление заболевания.

Ключевые слова: аденомиоз, переходная зона, биопсия миометрия, эхография, доплерография, магнитно-резонансная томография.

Для цитирования: Клинышкова Т.В., Церцанова Е.А., Чернышова Н.П., Совеико Е.Е. Диагностические аспекты аденомиоза. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 4: 19–24. DOI: 10.47407/kragr2021.1.4.000028

Diagnostic aspects of adenomyosis

Tatiana V. Klinyshkova¹, Elena A. Tsertsanova², Natalia P. Chernyshova², Elena E. Soveyko³

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

² Clinical Hospital of Russian Railways-Medicine, Omsk, Russia;

³ Clinical and diagnostic center "Ultramed", Omsk, Russia;

klin_tatyana@mail.ru

Abstract

Adenomyosis is characterized by the presence of an endometrial-like epithelium and stroma outside the endometrium into the myometrium, causing increased dysmenorrhea, chronic pelvic pain, and heavy menstrual bleeding (HMB). Modern epidemiological and clinical data change the classical picture of adenomyosis as a premenopausal disease. Diagnostic approaches for adenomyosis require further study.

The aim of the study was to evaluate the clinical manifestations and results of the use of non-invasive methods of uterine imaging in women suffering from adenomyosis.

Material and methods. The study included 79 patients: patients of reproductive age and menopausal transition (40.5±6.2 years) with adenomyosis (n=59), verified in 42 (71.2%) cases, and 20 women of the control group. General clinical methods, 3D ultrasound, MRI, hysteroscopy and endometrial biopsy, resectoscopic myometrial biopsy, histological examination, statistical methods were used.

Results. It was found that among patients with adenomyosis, a significant proportion of women under the age of 35 years (28.8%). Among the examined nulliparous – 25.4%, the presence of infertility – in 18.8% of cases, including primary (12.5%). The average number of abortions was 1.17±0.22 (M±SE), the number of women with and without abortions in the anamnesis did not differ (p>0.05). In the anamnesis of patients with adenomyosis, operations on the uterus accounted for 35.6% of cases, for peritoneal endometriosis – 11.9%. There was a predominance of dysmenorrhea (96.6%) in the value of VAS 48.8±2.23 mm (M±SD) and HMB (72.9%). Among the examined, the volume of the uterus (103.35±13.01 cm³) exceeded the indicators of the control group (42.4±2.96 cm³); p=0.000 (83.1%); the asymmetry of the myometrial walls with a difference in the thickness of the anterior and posterior walls was 4.0 (2.0; 8.8) mm [P50 (P25; P75)]; the thickness of the junctional zone (JZ) of the myometrium ≥12 mm was noted in 62.5% of cases. An increase in the resistance index in the radial and basal arteries of the uterus, a decrease in vascularization indices in the myometrium in comparison with the control (p<0.05) was revealed.

Conclusion. The diagnostic capabilities of traditional clinical and morphological and modern imaging methods of myometrium aimed at timely detection of the disease are presented.

Key words: adenomyosis, junctional zone, myometrial biopsy, echography, dopplerography, MRI.

For citation: Klinyshkova T.V., Tsertsanova E.A., Chernyshova N.P., Soveyko E.E. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2021; 4: 19–24. DOI: 10.47407/kragr2021.1.4.000028

Актуальность

Проблема генитального эндометриоза относится к числу наиболее актуальных в современной гинекологии. Высокая распространенность, нарушение фертильности и формирование бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, снижение качества жизни ввиду выраженного болевого синдрома, а также возможность рецидивирования после хирургического лечения объясняют интерес к данной проблеме [1–4]. Признается, что диагностические подходы при эндометриозе требуют совершенствования. По мнению S. Agarwal, C. Charpon и соавт. эндометриоз следует рассматривать как хроническое, системное, воспалительное и гетерогенное заболевание, которое проявляется симптомами тазовой боли и/или бесплодия, вместо того, чтобы фокусироваться в первую очередь на результатах хирургического вмешательства и поражениях органов малого таза [5–7]. При использовании этого подхода ожидается, что симптомы, признаки и клинические проявления эндометриоза станут основными факторами клинической диагностики и более раннего вмешательства. Ожидается, что объединение этих факторов в практический алгоритм упростит диагностику эндометриоза и сделает процесс доступным для большего числа клиницистов и пациентов, что приведет к более раннему эффективному лечению. По мнению ведущих экспертов, настало время изменить подход и свести к минимуму задержки как в диагностике (4–11 лет от момента первых симптомов), так и в лечении эндометриоза [7].

По определению Всемирной организации здравоохранения, аденомиоз рассматривается как форма эндометриоза, которая характеризуется наличием эндометрий-подобного эпителия и стромы за пределами эндометрия в миометрии. Распространенность аденомиоза находится в диапазоне 12–58% [8–10]. Причина такой варибельности показателя заключается в том, что многие исследования основываются на гистологическом исследовании данных, полученных после гистерэктомии, которой чаще подвергаются повторнородящие пациентки с обильными менструальными кровотечениями (ОМК), дисменорей, инфильтративным эндометриозом в возрастной группе от 35 до 50 лет. В свою очередь, в последние годы признается, что зарегистрированная заболеваемость не совпадает с истинной распространенностью заболевания [11]. Современные эпидемиологические и клинические данные меняют классическую картину аденомиоза как заболевания пременопаузы. Аденомиоз становится все более частым диагнозом у женщин репродуктивного возраста, достигая по некоторым данным 33,9–34,6%, включая нерожавших и при отсутствии перитонеального эндометриоза в прошлом [12–14]. Полагают, что аденомиоз с высокой точностью может быть обнаружен при трансвагинальной сонографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) без необходимости гистологического исследования образцов биопсии. Ранняя диагностика на основе клинических симптомов и признаков без инвазивных вмешательств и своевременно назначенное

лечение направлены на облегчение боли, во избежание ее персистенции и центральной сенситизации.

Цель исследования – оценить клинические проявления и результаты применения неинвазивных методов визуализации матки у женщин, страдающих аденомиозом.

Материал и методы

Обследованы 98 женщин репродуктивного возраста и пременопаузы, поступившие в гинекологическое отделение ЧУЗ «КБ “РЖД-Медицина” города Омск», с подозрением на аденомиоз с целью подтверждения диагноза. В соответствии с критериями в исследование включены 79 пациенток в возрасте от 28 до 52 лет: основную группу составили 59 пациенток с аденомиозом и 20 женщин группы контроля без генитальной патологии. Группа контроля была выделена для сравнительного анализа данных ультразвукового исследования (УЗИ). Средний возраст больных с аденомиозом составил $40,5 \pm 6,2$ года ($M \pm SD$). Аденомиоз был гистологически верифицирован у 42 (71,2±5,9%) пациенток, в остальных случаях диагноз установлен по данным МРТ/УЗИ с учетом нереализованной репродуктивной функции и невозможности выполнения биопсии миометрия среди нерожавших.

Исследование проведено в дизайне описательного наблюдательного эпидемиологического исследования с элементами аналитического исследования типа случай–контроль. Критерии включения: репродуктивный возраст и менопаузальный переход; аденомиоз, верифицированный по данным гистологического исследования при биопсии миометрия или после гистерэктомии, установленный по критериям эхографии/МРТ; отсутствие миомы матки. Критерии исключения: постменопауза, миома матки, доброкачественные опухоли яичника, рак гениталий.

Методы исследования: оценка данных анамнеза, общеклиническое, гинекологическое экспертное УЗИ в режиме 3D на аппарате «VOLUSON E-10» на 21–25-й день цикла в сравнении с группой контроля, МРТ на T1 и T2-взвешенных изображениях на аппарате GE BRIVO MR 355 с напряженностью магнитного поля 1.5 T на 6–8-й день цикла; гистероскопия и биопсия эндометрия на 6–9-й день цикла, прицельная гистероскопическая биопсия эндо-, миометрия; гистологическое исследование биоптатов.

Диагноз аденомиоз, по данным эхографии, устанавливали при асимметрии стенок миометрия, линейной исчерченности, наличии кист в миометрии, гиперэхогенных островков, участков повышенной эхогенности в миометрии с прерывистым контуром, нерегулярной субэндометриальной зоной миометрия, множественных средней и низкой эхогенности близкорасположенных полос, ориентированных перпендикулярно плоскости сканирования, нечеткому, неровному контуру М-эха; по МРТ – по величине переходной зоны (JZ): максимальное значение $JZ_{max} \geq 12$ мм и/или при разнице максимальной и минимальной ее толщины $JZ_{diff} \geq 5$ мм, при

наличии кист в миометрии [15]. Спектральная доплерография сосудов матки проводилась с использованием программы VOCAL™, определяющей VI индекс васкуляризации, характеризующий процентное отношение цветовых локусов в определенном объеме ткани, FI – индекс кровотока, или интенсивности кровотока, показывающий количество цветовых локусов, перемещающихся в сосудах во время исследования, и васкуляризационно-потоковый индекс (VFI), который является показателем перфузии.

Верификация аденомиоза проводилась по данным прицельной резектоскопической биопсии (эндометрий-миометрий) за исключением нерожавших женщин и при резектоскопической полипэктомии (всего 36 случаев), а также в результате гистерэктомии (6 случаев). Статистический анализ данных проводился с применением пакета Statistica-6, возможностей MS Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро–Уилки. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm SD$ и $M \pm SE$, где M – среднее выборочное, SD – стандартное отклонение, SE – ошибка. При распределении значений в ряду, отличном от нормального, указывалась медиана (P_{50}) и интерквартильный размах (P_{25} ; P_{75}). Качественные данные выражены в относительных величинах (в %), для них приведены стандартные ошибки ($P \pm m$). Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы. Для сравнения количественных данных двух независимых групп применялся U -критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Возраст обследованных больных составил 42,0 (35,0; 45,0) года [P_{50} (P_{25} ; P_{75})]. Обращает внимание наличие аденомиоза у женщин репродуктивного возраста, 28,8% были в возрасте до 35 лет, половина из которых не реализовали репродуктивную функцию (табл. 1).

Особенности анамнеза пациенток с аденомиозом отражены в табл. 2. На отсутствие беременности в анамнезе указали 8 (13,6%) пациенток с аденомиозом. Паритет родов составил $1,25 \pm 0,99$ ($M \pm SD$), количество нерожавших – 25,4%. Число женщин, в анамнезе которых было прерывание беременности, не имело различий в сравнении с теми, в анамнезе которых отсутствовали самопроизвольные и искусственные аборт (52,5 против 47,5% соответственно, $p > 0,05$). Среднее значение числа абортов в анамнезе составило $1,17 \pm 0,22$ ($M \pm SE$). Среди женщин репродуктивного возраста ($n=48$) бесплодие наблюдалось в 9/48 (18,8%) случаях, включая первичное бесплодие (12,5%).

Обращает внимание количество прооперированных на матке пациенток в прошлом (28,8%): кесарево сечение и/или консервативная миомэктомия составили 35,6% случаев. Операции по поводу наружного генитального эндометриоза (яичников и ретроцервикаль-

Таблица 1. Возрастная характеристика пациенток с аденомиозом (n=59)
Table 1. Age-specific characteristics of patients with adenomyosis (n=59)

Возраст, лет	Абс.	$P \pm m$, %
до 30	4	6,8 \pm 3,3
31–35	13	22,0 \pm 5,4
36–40	9	15,3 \pm 4,7
41–45	22	37,3 \pm 6,3
46–50	10	16,9 \pm 4,9
51+	1	1,7 \pm 1,7

Таблица 2. Характеристика репродуктивной функции, хирургического анамнеза и жалоб пациенток с аденомиозом (n=59)
Table 2. Characteristics of fertility, surgical history, and complaints of patients with adenomyosis (n=59)

Показатели	Абс.	%
Беременность в анамнезе		
0	8	13,6
≥ 1	51	86,4
Число родов		
0	15	25,4
≥ 1	44	74,6
Прерывание беременности		
0	28	47,5
≥ 1	31	52,5
Бесплодие*	9	18,8
В том числе первичное бесплодие	6	12,5
Операции на матке		
- больных	17	28,8
- случаев	21	35,6
Операции по эндометриозу	7	11,9
Дисменорея	57	96,6
ВАШ, мм, $M \pm SD$	48,8 \pm 2,23	
Диспареуния	22	37,3
Хроническая тазовая боль	18	30,5
ОМК	43	72,9
Межменструальное маточное кровотечение	18	30,5

*Из расчета женщин репродуктивного возраста ($n=48$).

ный) были выполнены в 11,9% случаев, у некоторых пациенток – дважды в связи с рецидивом заболевания.

Характер жалоб включал оценку дисменореи, которая по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составила 5,0 (3,0; 6,0) см, диспареунии, хронической тазовой боли, нарушения менструальной функции – аномальных маточных кровотечений в виде обильных или межменструальных. Во всех случаях аденомиоз был симптомным. Анемия была выявлена в 26,1% случаев.

Данные инструментального обследования (УЗИ, МРТ) представлены в табл. 3. Объем матки, коррелирующий со степенью аденомиоза ($103,35 \pm 13,01$ см³), статистически значимо превышал показатели группы контроля ($42,4 \pm 2,96$ см³). В норме в репродуктивном

Таблица 3. Характеристика толщины миометрия и переходной зоны (JZ) миометрия у пациенток с аденомиозом по данным УЗИ и МРТ
Table 3. Myometrial and junctional zone (JZ) thickness in patients with adenomyosis according to sonography and MRI

Признак	M	SD	SE	P25	P50	P75
Объем матки, см ³	103,35	93,84	13,01	52,93	73,17	103,76
Толщина передней стенки матки, мм	22,94	11,02	2,41	16,00	19,00	25,00
Толщина задней стенки матки, мм	22,95	4,61	0,98	20,00	22,00	27,00
Разница толщины стенок матки, мм	7,01	8,12	1,77	2,00	4,00	8,80
JZ _{max} передней стенки, мм	8,19	4,04	1,01	5,88	6,65	8,75
JZ _{max} задней стенки, мм	12,30	4,85	1,21	8,38	11,50	14,50
JZ _{diff} мм	5,11	5,17	1,29	2,00	2,75	7,25

Примечание. JZ – переходная зона, JZ_{diff} – разница между максимальной и минимальной толщиной переходной зоны миометрия.

Таблица 4. Результаты доплерометрического обследования матки пациенток с аденомиозом (M±SE)
Table 4. Uterine arterial Doppler ultrasound assessment in patients with adenomyosis (M±SE)

Признаки	Основная группа (n=17)	Группа контроля (n=20)	p
Возраст, лет	38,0 ±1,58	34,4±1,19	0,08
Объем матки, см ³	75,6± 8,35	42,4±2,96	0,001
IR базальных артерий	0,6±0,05	0,4±0,0	0,045
IR радиальных артерий	0,7±0,02	0,6±0,01	0,005
VI, %	5,2±1,34	8,4±0,49	0,006
FI	32,8±1,1	38,2±0,64	0,001
VFI	1,7±0,51	4,3±0,27	0,000

Примечание. IR – индекс резистентности, VI – индекс васкуляризации, FI – индекс кровотока, VFI – васкуляризационно-поточковый индекс.

возрасте среднее значение этого показателя не превышает 50 см³ и 40 см³ в перименопаузе [16]. Увеличение объема матки более 50 см³ наблюдалось в 49 (83,1%) случаях. Среди пациенток без увеличения объема матки (10 случаев) гистологическое подтверждение аденомиоза было выявлено в 6 случаях (4 нерожавшим пациенткам не проводилось). Это свидетельствует о выявлении аденомиоза на начальной стадии. Наличие аденомиоза при неувеличенном объеме матки было подтверждено гистологически или неинвазивными методами при измерении переходной (субэндометриальной) зоны (JZ).

Толщина миометрия передней и задней стенки по средним значениям показателя не имела существенных различий, однако в каждом втором случае наблюдалась асимметрия стенок матки (чаще задней) в диапазоне 2,0–35,0 мм. Асимметричное утолщение одной из стенок более чем на 5,0 мм наблюдалось в 47,6%, в том числе с обнаружением кист 2–4 мм в миометрии,

в остальных случаях – асимметрия менее чем на 5 мм, симметричное утолщение миометрия либо его отсутствие. В то же время при наличии признака асимметрии стенок менее 5 мм (n=11) гистологическое подтверждение аденомиоза было также получено (7 случаев).

По данным МРТ, у больных репродуктивного возраста с аденомиозом на 6–8-й день цикла отмечались признаки гетерогенного миометрия, кист миометрия, равномерного или неравномерного утолщения JZ. Среднее значение толщины JZ_{max} задней стенки матки доминировало над JZ_{max} передней стенки, при среднем значении JZ_{diff} 5,11±1,29 мм (JZ_{diff} = JZ_{max} – JZ_{min}). Утолщение JZ_{max} более 12,0 мм отмечено в 62,5% случаев, в 37,5% случаев отмечались признаки гиперплазии JZ (от 8 до 12 мм) или интактной JZ.

Итак, у пациенток с верифицированным аденомиозом имело место отсутствие описанных диагностических УЗ-, МРТ-признаков заболевания, что необходимо учитывать в клинической практике на ранней стадии заболевания. Так, увеличение объема матки отсутствовало в 14,2%, асимметрия стенок – в 16,7% случаев, значение толщины JZ_{max} менее 12 мм наблюдалось в 7,1% наблюдений при гистологическом подтверждении диагноза.

Оценка данных спектральной доплерографии сосудов матки выполнялась на 21–25-й день цикла. Данные, полученные у пациенток репродуктивного возраста с аденомиозом, сравнивали с результатами пациенток группы контроля. Возрастные различия между группами не выявлены (p>0,05); табл. 4. Установлено повышение резистентности в сосудах матки (базальных, радиальных). При оценке кровоснабжения миометрия выявлено статистически значимое снижение средних значений индексов VI, FI, VFI в сравнении с контролем.

Как известно, органосохраняющая верификация аденомиоза затруднительна. В нашем исследовании биопсия эндо- и миометрия выполнялась прицельно в перименопаузе по визуальным признакам аденомиоза при гистероскопии и при выполнении резектоскопической полипэктомии. Верифицированный аденомиоз сочетался с патологией эндометрия (23 случая) во фрагментах, полученных петлей резектоскопа: полип и гипер-

плазия эндометрия (разнокалиберные эндометриальные включения из желез и/или стромы в толще миометрия). Результат гистологического исследования эндометрия соответствовал полипу эндометрия (железистый, железисто-фиброзный, фиброзный, аденоматозный) на фоне эндометрия фазы пролиферации (18) и гиперплазии эндометрия без атипии (5).

На основании данных обследования последующее лечение пациенток с аденомиозом включало патогенетически обоснованное назначение диеногеста по 2 мг в непрерывном режиме (изолированная форма аденомиоза), агонист гонадотропин-рилизинг-гормона в течение 4–6 мес с последующим приемом диеногеста (сочетание с гиперплазией эндометрия) после контроля эндометрия, введение левоноргестрел-выделяющей внутриматочной системы (изолированный аденомиоз в перименопаузе, сочетание с гиперплазией эндометрия). Гистерэктомия была выполнена 6 пациенткам в возрасте 44–46 лет с аденомиозом 3 стадии (гистологически: диффузно-узловая, узловая форма и сочетание аденомиоза с гиперплазией эндометрия, аденоматозным полипом эндометрия).

Наличие аденомиоза у женщин до 35 лет, установленного по МРТ/УЗИ или верифицированного в каждом втором случае, выявлено в 1/3 случаев, что подтверждает повышение частоты выявления заболевания у пациенток фертильного возраста [12–14]. Верификация заболевания при сохранении органа затруднительна. Отрицательный результат гистологического исследования при биопсии миометрия не исключает наличия аденомиоза, поскольку подтверждение аденомиоза в области визуально измененных участков полости матки при гистероскопии наблюдается не во всех случаях. Имеет значение глубина биопсии, риск деструкции ткани биоптата петлей резектоскопа с искажением результата (коагуляционные изменения), а также тип аденомиоза. На наш взгляд, имеется потенциальный риск последствий деструкции эндометрия у нерожавших при использовании петли резектоскопа. Поэтому в настоящее время акцент переместился на неинвазивные методы, включая МРТ и УЗИ в режиме 3D [14–19]. Широко обсуждаемый в зарубежной литературе признак переходной зоны миометрия (JZ) рассматривается как диагностический. В норме величина JZ не превышает 5,0 мм, равномерная, уменьшается после менопаузы и на фоне гормонотерапии. Величина более 12 мм трактуется как аденомиоз, от 8,0 до 12,0 мм – гиперплазия JZ. В то же время, по мнению Y. Kishi и

соавт. (2012 г.), при втором субтипе аденомиоза переходная зона может быть интактна, соответственно, превышение толщины JZ более 12 мм не будет характерным признаком заболевания. Поэтому отсутствие утолщения JZ в свете новых данных о фенотипах аденомиоза возможно при аденомиозе [17, 20]. Показано, что значение JZ положено в основу деления на наружный и внутренний аденомиоз, имеющих различные клинические профили. Наличие критериев утолщения JZ и/или ее асимметрии нами отмечено в 62,5%, в остальных – менее 12 мм (гиперплазия JZ и отсутствие утолщения, в том числе в сочетании с ретроцервикальным эндометриозом).

При доплерометрии значение показателей кровотока в маточных и аркуатных артериях при аденомиозе не отличается от значений, регистрируемых у здоровых женщин [16]. Соответственно изучение кровотока проводилось на основании измерения IR базальных и радиальных артерий матки и уровня кровотока в миометрии. Получено увеличение IR в базальных и радиальных артериях и снижение индексов кровотока миометрия в сравнении с контролем, что может быть связано с компрессией сосудистой стенки структурными изменениями миометрия, характерными для аденомиоза.

Заключение

Среди пациенток с аденомиозом число больных в возрасте до 35 лет – 29%, каждая четвертая – нерожавшая, в каждом третьем случае пациентки оперированы на матке, в 12% – по поводу перитонеального эндометриоза, не наблюдается повышения числа женщин с абортами в анамнезе.

Для больных с аденомиозом характерно преобладание дисменореи и ОМК на фоне следующих признаков: увеличение объема матки преимущественно за счет задней стенки (83,1%) без сопутствующей миомы матки; асимметрия стенок миометрия с разницей толщины 4,0 (2,0; 8,8) мм; увеличение толщины переходной зоны JZ_{max} более 12 мм в 2/3 наблюдений либо отсутствие увеличения JZ_{max} при верификации аденомиоза (7,1%), разница между максимальной и минимальной толщиной JZ_{diff} 2,75 (2,0; 7,25) мм; повышение индекса резистентности в базальных и радиальных артериях на фоне снижения индексов кровотока в миометрии в сравнении с контролем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература / References

1. Techatraisak K, Hestiantoro A, Ruey S et al. Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (EN-VISIOeN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. *BMC Women's Health* 2019; 19 (1): 68. DOI: 10.1186/s12905-019-0758-6
2. Ouchi N, Akira S, Mine K et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: risk factors and prevention. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 230–6. DOI: 10.1111/jog.12164
3. Гусев Д.В., Прилуцкая В.Ю., Чернуха Г.Е. Рецидивы эндометриодных кист яичников и возможные пути их снижения. *Гинекология*. 2020; 22 (3): 34–8. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200144 [Gusev D.V., Prilutskaya V.Yu., Chernukha G.E. Relapses of endometrioid ovarian cysts and possible ways to reduce them. *Gynecology*. 2020; 22 (3): 34–8. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200144 (in Russian).]

4. Клинышкова Т.В., Перфильева О.Н., Фролова Н.Б. Дифференцированная лечебная тактика ведения пациенток с эндометриозными кистами яичников и бесплодием. *Лечащий врач*. 2015; 8: 71–5. [Klinyshkova T.V., Perfilieva O.N., Frolova N.B. Differentiated therapeutic tactics for the management of patients with endometrioid ovarian cysts and infertility. *lechaschi vrach*. 2015; 8: 71–5 (in Russian).]
5. Becker K, Heinemann K, Imthurn B et al. Real world data on symptomatology and diagnostic approaches of 27,840 women living with endometriosis. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 20404. DOI: 10.1038/s41598-021-99681-3
6. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrin* 2019; 15: 666–82. DOI: 10.1038/s41574-019-0245-z
7. Agarwal S, Chapron C, Giudice L et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220 (4): 354.e1-354.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.12.039
8. Vercellini P, Parazzini F, Oldani S et al. Adenomyosis at hysterectomy: a study on frequency distribution and patient characteristics. *Human Reprod* 1995; 10 (5): 1160–2. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136111
9. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E et al. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20 (4): 465–77. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.017
10. Templeman C, Marshall SF, Ursin G et al. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertil Steril* 2008; 90 (2): 415–24. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.027
11. Tosti C, Troia L, Vannuccini S et al. Current and future medical treatment of adenomyosis. *J Endometriosis Pelvic Pain Disorders* 2016; 8 (4): 127–35.
12. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online* 2017; 35 (5): 592–601. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016
13. Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C et al. Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18-30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46 (6): 730–6. DOI: 10.1002/uog.14834
14. Chapron C, Tosti C, Marcellin L et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod* 2017; 32 (7): 1393–401. DOI: 10.1093/humrep/dex088
15. Gordts S, Brosens J, Fusi L et al. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and classification. *Reprod Bio Med Online* 2008; 17, 244–8. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60201-5
16. Озерская И.А. Эхография в гинекологии. Изд. 2-е. М.: ВИДАР, 2013. [Ozerskaya I.A. Echography in gynecology. Ed. 2-nd. Moscow: VIDAR, 2013 (in Russian).]
17. Bazot M, Daraï E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril* 2018; 109 (3): 389–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.024
18. Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A et al. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37 (4): 471–9. DOI: 10.1002/uog.8900
19. Джамалутдинова К.М., Козаченко И.Ф., Гус А.И., Адамян Л.В. Современные аспекты патогенеза и диагностики аденомиоза. *Акушерство и гинекология*. 2018; 1: 29–34. DOI: 10.18565/aig.2018.1.29-34 [Dzhamalutdinova K.M., Kozachenko I.F., Gus A.I., Adamyan L.V. The pathogenesis and diagnosis of adenomyosis: current aspects. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 1: 29–34. DOI: 10.18565/aig.2018.1.29-34 (in Russian).]
20. Bourdon M, Oliveira J, Marcellin L et al. Adenomyosis of the inner and outer myometrium are associated with different clinical profiles. *Hum Reprod* 2021; 36 (2): 349–57. DOI: 10.1093/humrep/deaa307

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Клинышкова Татьяна Владимировна – проф., д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: klin_tatyana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0544-8184
Tatiana V. Klinyshkova – Full Prof., D. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: klin_tatyana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0544-8184

Церцанова Елена Анатольевна – акушер-гинеколог высшей категории, ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» города Омск». E-mail: elenatsertsanova@icloud.com; ORCID: 0000-0001-7418-6782

Elena A. Tsertsanova – Obstetrician-gynecologist, Clinical Hospital of Russian Railways-Medicine. E-mail: elenatsertsanova@icloud.com; ORCID: 0000-0001-7418-6782

Чернышова Наталья Павловна – врач-патологоанатом высшей категории, зав. патологоанатомическим отделением, ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» города Омск». E-mail: np.chernyshova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2234-6881

Natalia P. Chernyshova – Pathologist, Clinical Hospital of Russian Railways-Medicine. E-mail: np.chernyshova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2234-6881

Совейко Елена Егоровна – врач ультразвуковой диагностики (высшей категории), Клинико-диагностический центр «Ультрамед». E-mail: esoveyko1966@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9615-6004

Elena E. Soveyko – Ultrasound Doctor, Clinical and diagnostic center "Ultramед". E-mail: esoveyko1966@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9615-6004

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2021

Структура и пути компенсации стрессовой реакции женщины на COVID-19 и социальную реальность пандемии

Д.И. Бурчаков¹, М.Н. Бурчакова²

¹НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», Москва, Россия;

²АНО ВО «Московский гуманитарный университет», Москва, Россия

dr.denis.burchakov@gmail.com

Аннотация

В статье рассмотрены психоэмоциональные процессы, обуславливающие интенсивный стрессовый ответ женщин на изменение социальной реальности в период пандемии COVID-19 и на личный опыт болезни: ощущения уязвимости и изоляции, реактивация изоморфного травматического опыта, соматизация стресса и формирование расстройств репродуктивной системы, в частности нарушений менструального цикла. Для компенсации этой реакции у женщины недостаточно лишь психотерапии, так как необходимо в первую очередь стабилизировать менструальный цикл. Исходя из этого для решения поставленных задач предлагается использовать как средство первой линии комбинированный оральная контрацептив с дроспиреноном.

Ключевые слова: COVID-19, стресс, дроспиренон.

Для цитирования: Бурчаков Д.И., Бурчакова М.Н. Структура и пути компенсации стрессовой реакции женщины на COVID-19 и социальную реальность пандемии. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 3: 25–28.

DOI: 10.47407/kragr2021.1.4.000029

Structure and the ways to compensate stress reaction to COVID-19 and pandemics' social disturbance in women

Denis I. Burchakov¹, Milana N. Burchakova²

¹Higher Medical School, Moscow, Russia;

²Moscow University for the Humanities, Moscow, Russia

dr.denis.burchakov@gmail.com

Abstract

This paper reviews the emotional process underlying the intense women's stress reaction to social changes and personal experience of the disease in the era of COVID-19 pandemic: feelings of vulnerability and isolation, reactivation of isomorphic traumatic experience, somatization of stress and formation of reproductive system disorders, particularly menstrual anomalies. Psychopharmacotherapy may be insufficient to compensate for this disturbance, as the primary task is to stabilize the menstrual cycle. We propose oral contraception with drospirenone as a first-line intervention in gynecologist's practice.

Key words: COVID-19, stress, drospirenone.

For citation: Burchakov D.I., Burchakova M.N. Structure and the ways to compensate stress reaction to COVID-19 and pandemics' social disturbance in women. Clinical analysis in obstetrics, gynecology and reproductology. 2021; 3: 25–28. DOI: 10.47407/kragr2021.1.4.000029

Пандемия COVID-19 как психосоциальный процесс

В медицинской литературе пандемия COVID-19 освещается преимущественно как медико-биологический процесс. С начала 2020 г. ведутся дискуссии о контактируемости, летальности, осложнениях, вакцинации и лечении. Однако COVID-19 и меры ограничения распространения заболевания (масочный режим, локдауны, запреты мероприятий и т.д.) – это уникальный психосоциальный процесс, который заставил адаптироваться к новой и стрессогенной ситуации миллиарды людей во всем мире.

По состоянию на IV квартал 2021 г. пандемия далека от завершения. То же самое можно сказать и о стрессовом ответе на нее, который только начинает по-настоящему разворачиваться. Уже в 2020 г. в Европе и Цент-

ральной Азии распространенность депрессивных расстройств выросла на 29,4%, тревожных – на 30% [1]. В сложившейся ситуации необходимы все доступные инструменты для того, чтобы сохранить психическое здоровье на индивидуальном и популяционном уровнях.

В практике врача-гинеколога постоянно встречаются как изолированные симптомы депрессии или тревоги, так и сложившиеся расстройства, идущие рука об руку с гинекологическими заболеваниями [2]. Не имея доступа к арсеналу психотерапии, врач-гинеколог может использовать доступные инструменты для облегчения реакции своих пациенток на стресс и повышения их качества жизни. Одним из таких инструментов является комбинированная оральная контрацепция. В этой статье мы рассмотрим основные психологические компоненты стрессовой реакции на пандемию,

их физиологические последствия и возможности гормональной терапии для их смягчения.

Психосоциальные стрессогенные факторы в эпоху COVID-19

Чрезвычайная ситуация, вызванная глобальной эпидемией, а затем и пандемией COVID-19, резко повысила сложность повседневной жизни. Даже в «мирное» время человек постоянно решает задачи и сталкивается с трудностями в финансовой сфере, в своей работе, в динамике семейных и других отношений. С началом пандемии, особенно с введением режима самоизоляции, сложность этих задач значительно повысилась. Социальная ситуация на фоне пандемии у многих людей вызывает ощущение уязвимости, связанное с присутствием угрозы. В 2021 г. это ощущение ослабло после появления вакцин и затем снова усилилось по мере появления сообщений о продолжении пандемии. Ощущение уязвимости дополнительно усиливается опытом изоляции и потери контакта, который особенно травматичен для человека как для социального существа. Отметим, что интенсивность индивидуальной реакции человека часто связана с предшествующим жизненным опытом. Например, одним из факторов, влияющих на индивидуальный стрессовый ответ, является тревога, связанная с привязанностью, то есть с системой отношения к миру и себе, сформированной в раннем детстве. Показано, что эта форма тревоги с высокой вероятностью является фактором риска более тяжелого течения психических расстройств после COVID-19 [3]. Иными словами, мир пандемии – сложный, опасный и полный лишений – оживляет в людях воспоминания о худших периодах их жизни, в которые они также чувствовали себя одинокими, уязвимыми и неспособными совладать с жизненными трудностями.

Воспоминание о прошлом включают в себя эмоциональный компонент и поэтому – телесные реакции. Например, когда человек в какой-то момент своей жизни столкнулся с сильным чувством, например, с чувством стыда, то само воспоминание об этом моменте оживляет и эмоциональную, и телесную составляющие. Несмотря на то что сама ситуация давно осталась в прошлом, человек испытывает стыд, вспоминая о ней сейчас. Аналогично могут возникать другие ощущения и чувства из прошлого: горе утраты, гнев бессилия, печаль разлуки и тому подобное. В такие моменты тело реагирует на происходящее так же, как и в прошлом, разве что в несколько сглаженном виде: активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГНО), которая обеспечивает стрессовую реакцию за счет повышения уровней кортизола, пролактина, адреналина и норадреналина, а также других агентов в зависимости от эмоционального содержания ситуации. Все это оставляет след на функционировании организма в текущий момент и истощает его ресурсы адаптации. В лучшем случае у человека есть понимание того, какой именно опыт реактивирован. В худшем случае этого понимания нет, и тогда тяжелая реакция возникает без очевидных для человека причин.

Таким образом, стресс на фоне пандемии COVID-19 – это одновременно ответ как на текущий опыт изоляции, подавленности и нехватки сил, так и на прошлые события, которые чем-то похожи по содержанию. На индивидуальном уровне темы сложности, уязвимости и изоляции обычно оживляют опыт утраты близких людей, моменты потери контроля в собственной жизни, болезненный опыт госпитализации и т.п. На популяционном уровне, в свою очередь, оживают процессы, связанные с масштабными социальными кризисами экономического, природного и военного характера. Необходимость одновременно адаптироваться к текущей ситуации и удерживать напряжение, связанное с травматичным прошлым, истощает ресурсы адаптации человека и создает благоприятную почву для возникновения или более тяжелого течения заболеваний.

Зачастую фактором декомпенсации становится перенесенный женщиной опыт болезни COVID-19. Даже при легком или среднетяжелом течении заболевания оно создает для женщины множество стрессогенных ситуаций: неопределенность и подогретый масс-медиа страх за свое здоровье, необходимость ограничить свободу перемещений и нарушить личные границы для контроля распространения заболевания, недоступность лекарственных средств, противоречивые результаты анализов и т.д. Госпитализация венчает собой перечень источников стресса, поскольку, оказавшись в больнице, женщина наиболее остро сталкивается с собственной уязвимостью и беспомощностью. Естественно, этот опыт зачастую реактивирует более ранний травматичный опыт пребывания в больнице, если он был в жизни. Особенно тяжело переносится реактивация опыта разлучения с матерью во время госпитализации в младенческом и детском возрасте.

Особенности и маркеры женского ответа на стресс

Повышение активности ГГНО в ответ на стресс приводит к увеличению в крови уровня кортизола. Незаметное по результатам анализов (кортизол лабилен, и поэтому нет смысла оценивать его уровень в крови), это повышение нарушает нейропластичность центральной нервной системы (ЦНС), а также подавляет функцию яичников [4]. Это негативно сказывается и на репродуктивной системе, и на мозге женщины, так как обычно половые стероиды активно участвуют в защите ЦНС от избыточного стрессового ответа. Например, гормоны яичников модулируют работу ключевых нейромедиаторов: серотонина, дофамина и гамма-аминомасляной кислоты. Они также повышают активность митохондрий нейронов, снижают сопротивление кровотоку в сосудах мозга, улучшают транспорт глюкозы через гематоэнцефалический барьер [5].

Клинически описанные процессы обычно манифестируют как функциональные нарушения менструального цикла. Цикл вообще является маркером текущего благополучия женщины. Нарушения менструального ритма (олигоменорея, аменорея) и нарушения, ассоциирован-

ные с циклом (дисменорея, предменструальный синдром), – сигналы о неблагополучии. Зачастую они сопровождаются широким спектром психосоматических симптомов: подавленностью, усталостью, эпизодами сердцебиения, беспричинной тревоги и т.д. Женщины с этими проблемами значительно чаще оказываются на приеме у гинеколога, чем у невролога или психиатра.

Описанные нарушения говорят о том, что стрессовый ответ у данной пациентки в значительной мере истощил ее ресурсы адаптации и поставил на грань возникновения более серьезной патологии. Более того, эти процессы усугубляют друг друга, поскольку для женщины отсутствие регулярных менструаций само по себе является стрессом, с которым также нужно справляться. В результате стресс становится хроническим, и под ударом оказываются как нервная, так и репродуктивная и сердечно-сосудистая системы.

Сердце и сосуды естественным образом реагируют на стресс, и для них губительно длительное изматывающее стрессовое напряжение. Патогенетически основным медиатором этого риска является избыточно активированная ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Ее длительная избыточная активность ведет к нарушению функции сосудов, ретенции натрия и потере калия, развитию отеков. Однако, поскольку рецепторы минералокортикоидов есть и в мозге, избыточная активность РААС ведет к нарушению психической деятельности [6, 7]. Наиболее наглядно это заметно у женщин с вызванной стрессом циклической масталгией или предменструальным синдромом.

Таким образом, перед клиницистом встают сразу две задачи: отрегулировать менструальный цикл женщины и одновременно ослабить интенсивность стрессового ответа, который уже начинает выходить из-под контроля. Для этого недостаточно традиционной психофармакотерапии, поскольку она может оказать лишь косвенное действие на функцию яичников и сама по себе не нормализует функцию репродуктивной системы.

Выбор контрацепции для женщины в состоянии избыточного стрессового ответа

Опираясь на вышесказанное, рассмотрим доступные методы контрацепции. Итак, во-первых, метод контрацепции должен быть комбинированным. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) обеспечивают подавление овуляции за счет прогестина и контроль цикла за счет эстрогенного компонента.

Во-вторых, прогестагенный компонент должен иметь доказанное влияние на ЦНС. В целом практически все прогестины способны повлиять на мозг из-за своей структурной близости к нейростероиду аллопрегнанолону, производному прогестерона. Однако клинически значимо на ЦНС влияют в первую очередь дроспиренон и хлормадинона ацетат. Последний применяется в большей степени при гиперандрогенных состояниях, а дроспиренон является единственным прогестином, зарегистрированным FDA для лечения предменструального дисфорического расстройства [8, 9].

В-третьих, как было сказано выше, необходимо защитить сердечно-сосудистую систему от избыточной активации РААС. Здесь у дроспиренона нет альтернатив, так как он обладает клинически значимым как периферическим, так и центральным антиминералокортикоидным эффектом [10].

Таким образом, оптимальным выбором для контрацепции у женщин с психоэмоциональной перегрузкой на фоне продолжающейся пандемии COVID-19 и сопутствующих ограничительных мер становится микродозированный монофазный КОК с этинилэстрадиолом и дроспиреноном (Димиа). В недавнем исследовании Н.Х. Хаджиевой и соавт. молодые женщины с соматоформным тревожным расстройством и НМЦ принимали Димиа в течение 6 мес. Редукция выраженности всех изученных симптомов по визуально-аналоговой шкале составила 42,3%, а частота таких симптомов, как масталгия, тревога, раздражительность, агрессивность, плаксивость, снизилась более чем вдвое [11]. Этот опыт наглядно показывает эффективность КОК с дроспиреноном (Димиа) для решения сформулированных нами задач.

Сценарии применения КОК в контексте пандемии COVID-19

COVID-19 характеризуется повышенным риском тромботических осложнений, что вызывает опасения как женщин, принимающих КОК, так и специалистов. Однако следует помнить, что КОК предохраняют от беременности, сопряженной со значительно большим риском этих осложнений. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения рекомендует взвешенный и консервативный подход к применению КОК [12].

Женщины детородного возраста, у которых COVID-19 протекает в легкой или бессимптомной форме, могут продолжать принимать КОК. Если женщина беспокоится, ей следует объяснить, что риск тромботических осложнений у женщин с легкой формой COVID-19, принимающих контрацепцию, не повышается. Лишь в случае явного и категоричного отказа женщину следует переводить на другие методы контрацепции (чисто прогестагенные или негормональные).

У женщин с серьезными симптомами COVID-19, которые не были госпитализированы (нарушения дыхания, боль в груди, потеря способности говорить или двигаться), следует рассмотреть возможность отмены КОК, особенно при иммобилизации в течение более 7 сут, развитии пневмонии и одышки. Следует также учитывать иные сопутствующие заболевания, которые могут повысить риск тромбоза. В случае принятия решения об отмене женщину следует переводить на другие методы контрацепции. У женщин, госпитализированных по поводу тяжелого течения COVID-19, следует отменить КОК, поскольку в этой популяции риск тромбоза перевешивает выгоду дальнейшего приема контрацепции.

Возобновление приема КОК после перенесенного COVID-19 возможно по прошествии 2 нед или более с окончания периода иммобилизации.

Заключение

Пандемия COVID-19 далека от завершения. Помимо экономических потерь и невосполнимых людских утрат, она несет с собой менее заметные, но грозные риски как для репродуктивного, так и психического долгосрочного здоровья женщины. В этом контексте комбинированная оральная контрацепция становится инструментом качественно другого уровня – она позволяет восстановить регулярный менструальный цикл и ограничить интенсивность стрессового ответа как у пе-

реболевших COVID-19, так и столкнувшихся со сложной социальной реальностью. Комплекс центральных и периферических эффектов комбинации этинилэстрадиола и дроспиренона в составе препарата Димиа делает данный препарат наиболее предпочтительным выбором для контрацепции в период пандемии COVID-19 и профилактики негативного влияния стресса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021; 398 (10312): 1700–12. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
2. Bryant C., Kleinstäuber M., Judd F. Aspects of Mental Health Care in the Gynecological Setting. *Womens Health* 2014; 10: 237–54.
3. Vowels LM, Carnelley KB, Stanton SCE. Attachment Anxiety Predicts Worse Mental Health Outcomes during COVID-19: Evidence from Two Studies. *Pers Individ Dif* 2022; 185: 111256.
4. Neuropathology of Stress. *Acta Neuropathol* 2014; 127: 109–35.
5. Joseph D, Whirledge S. Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (10): 2224. DOI: 10.3390/ijms18102224
6. Горельшнев А., Кузнецова И. Менструальный цикл и энергетическая «политика» гипоталамуса. Эффективная фармакотерапия. 2015; 5: 4–12. [Gorelyshev A., Kuznetsova I. Menstrual'nyi tsikl i energeticheskaya "politika" gipotalamusa. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2015; 5: 4–12 (in Russian)].
7. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Нарушения менструального цикла и их гормональная коррекция в контексте стрессозависимых психовегетативных расстройств. *Медицинский совет*. 2014; 9: 12–6. [Kuznetsova I.V., Konovalov V.A. Narusheniya menstrual'nogo tsikla i ikh gormonal'naya korrektsiya v kontekste stressozavisimyykh psikhovegetativnykh rasstroystv. *Meditinskii sovet*. 2014; 9: 12–6 (in Russian)].
8. Rapkin AJ, Korotkaya Y, Taylor KC. Contraception Counseling for Women with Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD): Current Perspectives. *Open Access J Contracept* 2019; 10: 27–39.
9. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral Contraceptives Containing Drospirenone for Premenstrual Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD006586.
10. Freeman EW, Kroll R, Rapkin A et al.; Pearlstein, T.; Brown, C.; Parsey, K.; Zhang, P.; Patel, H.; Foegh, M.; PMS/PMDD Research Group Evaluation of a Unique Oral Contraceptive in the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder. *J Womens Health Gen Based Med* 2001; 10: 561–9.
11. Хаджиева Н.Х., Кузнецова И.В. Возможности КОК-ДРСП у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла. *Медицинский алфавит*. 2021; 26. [Khadzhiyeva N.Kh., Kuznetsova I.V. Vozmozhnosti KOK-DRSP u zhen-shchin so stress-zavisimymi narusheniyami menstrual'nogo tsikla. *Meditinskii alfavit* 2021; 26: 23–7 (in Russian)].
12. Coronavirus Disease (COVID-19): Contraception and Family Planning. Available at: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-contraception-and-family-planning>. Accessed on 27 October 2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бурчаков Денис Игоревич – доц. каф. эндокринологии, НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа».

E-mail: dr.denis.burchakov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9081-9041

Denis I. Burchakov – Associate Professor of the Department of Endocrinology, Higher School of Medicine.

E-mail: dr.denis.burchakov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9081-9041

Бурчакова Милана Николаевна – вед. эксперт по психологическому консультированию в медицине, Международная ассоциация гинекологов, эндокринологов и терапевтов (МАГЭТ), АНО ВО «Московский гуманитарный университет».

E-mail: milana.burchakova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1415-1649

Milana N. Burchakova – leading expert on psychological counselling in medicine, International Association of Gynecologists, Endocrinologists and General Practitioners (IAGEGP), Moscow University for the Humanities. E-mail: milana.burchakova@gmail.com;

ORCID: 0000-0002-1415-1649

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2021

Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

Relevant articles published in the specialized foreign journals

Гистерэктомия после трансплантации матки и подробный анализ случаев отторжения трансплантата

Karlsson CC, Dahm-Kähler P, Kvarnström N et al. Hysterectomy after uterus transplantation and detailed analyses of graft failures. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021 Dec 14. DOI: 10.1111/aogs.14304. Epub ahead of print. PMID: 34907538.



Введение. Первый случай живорождения после трансплантации матки зарегистрирован в Швеции в 2014 г. Проведение трансплантации матки во множестве клиник по всему миру вновь и вновь доказывает, что этот метод можно использовать для лечения абсолютного бесплодия маточного генеза. Проведение гистерэктомии живым донорам и трансплантация подробно описаны в многочисленных работах. При этом нет никаких сведений о проведении гистерэктомии реципиентам в случае отторжения трансплантата, а также после родов или после многочисленных неудачных попыток забеременеть. Ниже представлено первое описание проведения гистерэктомии после трансплантации матки с подробным анализом данных, имеющих отношение к отторжению трансплантата.

Материалы и методы. Проанализированы случаи проведения гистерэктомии реципиентам (n=10), имевшие место в 2012–2020 гг. Данные извлекали из международного регистра трансплантации матки (ISUTx), выполняли систематический обзор медицинской документации, чтобы собрать и обобщить данные реципиентов и доноров, а также данные, полученные до, во время и после операции, в том числе сведения о клинической картине отторжения трансплантата.

Результаты. Гистерэктомию реципиентам выполняли одновременно с кесаревым сечением (n=3), через 3–6 мес после кесарева сечения (n=3), после неудачных попыток забеременеть (n=1) или отторжения трансплантата (n=3). Длительность анестезии (от 2 ч 36 мин до 7 ч 35 мин) и время операции при проведении гистерэктомии (от 1 ч 42 мин до 5 ч 52 мин) значительно различались, при этом в двух случаях имели место интраоперационные паузы для установки уретрального катетера. Спаечный процесс в матке выявляли часто, в большинстве случаев он имел легкое течение. В трех матках, в которых впоследствии имела место ре-

акция отторжения (гистерэктомия через 1, 3 и 8 мес после трансплантации), при проведении биопсии через 1 нед после трансплантации были обнаружены гистологические признаки ишемии, а ультразвуковая доплерография выявила ранние признаки развития центральной гипоперфузии. В случаях отторжения трансплантата полость матки и шейка матки не были выстланы эпителием. На внутренней поверхности стенки матки присутствовали выраженное ишемическое повреждение и некротические изменения, при этом остальные части матки отчасти сохраняли жизнеспособность. Выявлены признаки среднетяжелой степени атеросклероза маточных артерий, без отторжения. Частота легких послеоперационных осложнений была высокой (6/10), в одном случае имела место суправагинальная гематома, которую пришлось дренировать хирургическим путем.

Выводы. Гистерэктомия после трансплантации матки – это сложная и трудоемкая операция, во время которой может оказаться целесообразным установить уретральный катетер. Признаки ишемии, выявленные при гистологическом исследовании взятого на ранних этапах биопсийного материала, могут указывать на последующее необратимое повреждение, которое приведет к отторжению трансплантата.

Обзор методов криоконсервации ткани яичника, используемых для сохранения фертильности

Bahroudi Z, Zarnaghi MR, Izadpanah M et al. Review of ovarian tissue cryopreservation techniques for fertility preservation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021 Dec 11: 102290. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102290. Epub ahead of print. PMID: 34906692.



Истощение и дисфункция яичников относятся к числу основных проблем фертильности у женщин репродуктивного возраста (18–35 лет). Известно, что различные заболевания, такие как рак яичников и преждевременное истощение яичников, а также некоторые методы лечения, такие как радиотерапия и химиотерапия заболеваний других органов, могут отрицательно влиять на фолликулогенез и приводить к бесплодию. В последние годы был предложен ряд методов лечения бесплодия. Одним из новых методов является использование замороженных фрагментов овариальной ткани после лечения

рака. Согласно данным ряда исследований, метод дает удовлетворительные результаты. Несмотря на то что криоконсервацию ткани яичника широко применяют для сохранения фертильности, данные об относительной эффективности процедур криоконсервации противоречивы. С учетом противоречий, связанных с применением этих методов и его результатами, нашей целью было сравнить различные методы криоконсервации ткани яичника, определив их преимущества и недостатки. Анализ опубликованных статей может помочь определить подходящую тактику лечения, а также способствовать успеху лечения бесплодных пациенток.

Дополнительные преимущества определения сывороточной концентрации антимюллера гормона в практике применения вспомогательных репродуктивных технологий с использованием высокоочищенного менопаузального гонадотропина человека (чМГ)

Barrière P, Procu-Buisson G, Avril C; AME study group. Added value of anti-Müllerian hormone serum concentration in assisted reproduction clinical practice using highly purified human menopausal gonadotropin (HP-hMG). *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021 Dec 11; 102289. DOI: 10.1016/j.jogh.2021.102289. Epub ahead of print. PMID: 34906691.



Введение. Индивидуальная реакция на контролируемую овариальную стимуляцию (КОС) зависит от ряда факторов, в том числе от начальной дозы гонадотропина. При повторном проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) начальную дозу гонадотропина обычно подбирают в зависимости от исходов предыдущих попыток. У пациенток, проходящих процедуру впервые, напротив, ответ яичников следует оценивать по другим критериям, таким как сывороточная концентрация антимюллера гормона (АМГ). Однако в клинической практике начальную дозу гонадотропина не всегда приводят в соответствие с уровнем АМГ, несмотря на осведомленность о связи между уровнем АМГ и овариальным резервом.

Материалы и методы. Во Франции проведено неинтервенционное лонгитюдное проспективное многоцентровое когортное исследование с участием бесплодных женщин, которым выполняли КОС с применением высокоочищенного менопаузального гонадотропина человека (высокоочищенный чМГ 600 МЕ/мл) во время первого протокола ЭКО/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ). Сбор данных для дальнейшего исследования осуществляли во время последующих профилактических осмотров с момента начала КОС и до 10–11 нед после переноса эмбрионов.

Результаты. Для исследования использовали данные, полученные для 235 из 297 включенных в исследование женщин. Сывороточная концентрация АМГ отрицательно коррелировала с начальной и сум-

марной дозами высокоочищенного чМГ ($p < 0,001$) и положительно коррелировала с количеством извлеченных яйцеклеток ($p < 0,007$). Эмбрионы были получены у 94,0% женщин, а перенос свежих эмбрионов был выполнен 72,8% из них. Частота наступления клинической беременности после первого переноса эмбрионов составила 28,5%.

Выводы. Выбор подходящей начальной дозы гонадотропина крайне важен для оптимизации процедуры ЭКО/ИКСИ. Хорошим биомаркером для индивидуализации лечения во время первой попытки является сывороточный уровень АМГ.

Связь между клинко-лабораторными показателями при планировании ЭКО и выкидышами после переноса одиночного эуплоидного эмбриона

Del Carmen Nogales M, Cruz M, de Frutos S et al. Association between clinical and IVF laboratory parameters and miscarriage after single euploid embryo transfers. *Reprod Biol Endocrinol* 2021 Dec 14; 19 (1): 186. DOI: 10.1186/s12958-021-00870-6. PMID: 34906128.



Актуальность. Целью настоящего исследования было выяснить, какие факторы помимо анеуплоидии у эмбрионов связаны с выкидышами у пациенток, которым был выполнен перенос одиночного эуплоидного эмбриона на стадии бластоцисты.

Методы. Проведено ретроспективное многоцентровое наблюдательное исследование с участием 2832 пациенток, которым были выполнены предимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии в связи с повторяющимися неудачами имплантации, невынашиванием беременности, поздним материнством или тяжелым мужским фактором бесплодия и перенос одиночного эуплоидного эмбриона.

Результаты. Одним из основных выводов является наличие значимой корреляции между индексом массы тела (ИМТ) и частотой выкидышей (13,4% – у женщин с низкой массой тела, 12,1% – у женщин с нормальной массой тела, 14,5% – у женщин с избыточной массой тела и 19,2% – у женщин с ожирением, отношение шансов [ОШ] 1,04; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,01–1,07; $p = 0,006$). Толщина эндометрия (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,52–0,77; $p = 0,04$) и способ подготовки эндометрия (естественный цикл или цикл с заместительной гормональной терапией) (ОШ 0,77; 95%, 0,52–0,77; $p = 0,04$) также были связаны с частотой выкидышей.

Выводы. ИМТ значимо коррелировал с частотой выкидышей. Кроме того, наблюдалась более слабая корреляция с толщиной и способом подготовки эндометрия (естественный цикл или цикл с заместительной гормональной терапией). Ни один из остальных изученных показателей (день проведения пункции, возраст матери и отца, длительность бесплодия, дли-

тельность цикла, выкидыши и живорождения в анамнезе, количество протоколов экстракорпорального оплодотворения в анамнезе, структура эндометрия и/или диагноз) не коррелировал с частотой выкидышей.

У пациенток с хорошим прогнозом доля имплантации blastocисты выше при криопереносе, чем при переносе свежих эмбрионов

Korkidakis A, Au J, Albert A, Havelock J. Higher blastocyst implantation in frozen versus fresh embryo transfers in good prognosis patients. *Minerva Obstet Gynecol* 2021 Dec; 73 (6): 776–81. DOI: 10.23736/S2724-606X.21.04722-9. PMID: 34905881.



Актуальность. Появляется все больше доказательств того, что криоперенос создает более благоприятные условия для имплантации по сравнению с переносом свежих эмбрионов. Целью настоящей работы было установить клинические преимущества криопереноса перед переносом свежих эмбрионов на стадии blastocисты у пациенток с хорошим прогнозом.

Методы. В анализ включали испытуемых моложе 38 лет, проходивших первую или вторую процедуру экстракорпорального оплодотворения / интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ) по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона с предварительным назначением комбинированного орального контрацептива, у которых были подходящие для криоконсервации «лишние» эмбрионы на стадии blastocисты. Первый перенос представлял собой перенос blastocисты. Критериями исключения были «аварийная» процедура ИКСИ, проведение предимплантационного генетического тестирования, использование донорских яйцеклеток и суррогатное материнство. Когорту пациенток разделили на две группы в зависимости от перенесенной процедуры переноса эмбрионов (перенос свежих или замороженных эмбрионов). Затем проводили сравнение показателей имплантации методом логистической регрессии со смешанными эффектами. Частоту наступления клинической беременности и частоту живорождений сравнивали методом логистической регрессии с применением поправки на количество извлеченных яйцеклеток и подсаженных эмбрионов. В качестве ковариат во всех моделях использовали возраст, причины обращения за помощью и количество выношенных беременностей.

Результаты. В исследование были включены 615 испытуемых. Две группы не различались по возрасту, индексу массы тела, исходным показателям овариального резерва, суммарной дозе гонадотропина и длительности стимуляции. Доля имплантации была выше в группе, которой выполняли криоперенос, чем в группе, которой проводили перенос свежих эмбрионов

(59% и 48% соответственно; отношение шансов 1,58; 95% доверительный интервал 1,02–2,44). В группе, которой выполняли перенос замороженных эмбрионов, наблюдалась тенденция к увеличению частоты наступления клинической беременности и частоты живорождений. Эти различия сохранялись и после применения поправки.

Выводы. У пациенток с хорошим прогнозом, которые проходили процедуру ЭКО, выполнение переноса замороженных эмбрионов коррелировало с повышением доли имплантации. В этой популяции следует рассматривать возможность первоначального переноса замороженной blastocисты.

Влияние сахарного диабета 1-го типа на фертильность у мужчин: систематический обзор и метаанализ

Facondo P, Lodovico ED, Delbarba A et al. The impact of Diabetes Mellitus type 1 on male fertility: Systematic review and meta-analysis. *Andrology* 2021 Dec 14. DOI: 10.1111/andr.13140. Epub ahead of print. PMID: 34904793.



Актуальность. Некоторые данные указывают на то, что сахарный диабет 1-го типа (СД 1) может влиять на мужскую фертильность, гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, характеристики спермы и сперматогенез, что обусловлено эффектами гипергликемии и дефицита инсулина. Так или иначе, по-прежнему неясно, как именно СД 1 влияет на фертильность у мужчин.

Цель. Выполнить обзор исследований, посвященных изучению частоты отцовства, гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и характеристик спермы у мужчин с СД 1.

Материалы и методы. Обзор соответствующей литературы выполняли с января 1980 г. по декабрь 2020 г. В исследование включали только англоязычные описания исследований, в которых были представлены данные о частоте отцовства (количестве детей, зачатых естественным путем), гормональных показателях и характеристиках спермы. Из 14 извлеченных статей в метаанализ включили 8 исследований, посвященных оценке характеристик спермы.

Результаты. У мужчин, страдающих СД 1, в особенности у лиц с большей длительностью заболевания, было меньше детей (четыре исследования), чем у мужчин из контрольной группы. Данные исследования гормонального профиля у мужчин с СД 1 (6 исследований) отличаются высокой гетерогенностью, что не позволяет сделать вывод о нейтральном эффекте СД 1 или субклиническом гипогонадизме. Метаанализ показал, что, в отличие от мужчин из контрольной группы ($n=434$), у лиц с СД 1 ($n=380$) существенно меньше сперматозоидов с нормальной морфологией [$-0,36\%$ ($-0,66$; $-0,06$), $p<0,05$, 6 исследований] и сперматозоидов с прогрессивной подвижностью [$33,62\%$ ($-39,13$; $-28,11$) $p<0,001$, 2 исследования]. У них наблюдается

тенденция к уменьшению объема семенной жидкости [-0,51 (-1,03; 0,02), $p=0,06$, 8 исследований] при отсутствии различий в общем количестве и концентрации сперматозоидов. Данные ультразвуковых исследований мошонки и исследований фрагментации ДНК сперматозоидов слишком немногочисленны. Отсутствуют исследования других факторов бесплодия у мужчин, в том числе с применением трансректального ультразвукового исследования простаты, анализа спермы на инфекции, анализа на антиспермальные антитела и теста на ретроградную эякуляцию.

Обсуждение. СД 1 может негативно влиять на мужскую фертильность и функцию яичек (эндокринную функцию, сперматогенез), однако для оценки его фактического воздействия необходимы дальнейшие исследования.

Выводы. Мужчин с СД 1 необходимо полностью обследовать путем оценки гормональных показателей и характеристик спермы, а также проведения ультразвукового исследования, чтобы точнее определить состояние их репродуктивной функции и необходимость мониторинга функции яичек.

Синдром персистирующих мюллеровых протоков: редкий случай двустороннего крипторхизма у взрослого мужчины с бесплодием

Sankapal P, Gite VA, Agrawal M et al. Persistent Mullerian Duct Syndrome: A Rare Case of an Adult Infertile Male with Bilateral Cryptorchidism. *J Reprod Infertil* 2021; 22 (3): 216–19. DOI: 10.18502/jri.v22i3.6722. PMID: 34900642; PMCID: PMC8607875.



Актуальность. Синдром персистирующих мюллеровых протоков (СПМП) – это чрезвычайно редкая форма мужского псевдогермафродитизма, которая встречается у лиц с мужским фенотипом и кариотипом 46 XY, в организме которых присутствуют женские внутренние половые органы, дериваты мюллеровых протоков. Он развивается из-за мутаций в генах, кодирующих антимюллеров гормон (АМГ) или рецептор АМГ, которые в конечном итоге приводят к нарушению процесса регрессии мюллерова протока.

Описание клинического случая. Мужчина 29 лет с СПМП обратился с жалобами на первичное бесплодие. Диагноз поставлен благодаря высокому уровню настороженности на основании данных радиологического исследования и кариотипирования. Пациенту провели диагностическую лапаротомию с гистерэктомией и двусторонней орхипексией.

Заключение. Цель настоящего исследования состояла в повышении осведомленности о редких заболеваниях. Хирургу следует заподозрить СПМП у пациента с двусторонним неопущением яичка, пришедшего на обследование по поводу первичного бесплодия.

Потребление жирных кислот с пищей и исходы применения вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием

Jahangirifar M, Taebi M, Nasr-Esfahani MH et al. Dietary Fatty Acid Intakes and the Outcomes of Assisted Reproductive Technique in Infertile Women. *J Reprod Infertil* 2021; 22 (3): 173–83. DOI: 10.18502/jri.v22i3.6718. PMID: 34900638; PMCID: PMC8607876.



Актуальность. Целью настоящего исследования было оценить связь между потреблением жирных кислот (ЖК) и исходами применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин с бесплодием.

Методы. При проведении описательного лонгитюдного исследования для оценки пищевого рациона 217 женщин с первичным бесплодием, получавших лечение с применением ВРТ в Исфahanском центре репродуктивной медицины (Isfahan Fertility and Infertility Center, г. Исфahan, Иран), использовали валидированный опросник по частоте приема пищи (FFQ). Проанализированы общее количество ооцитов, количество зрелых ооцитов (ооцитов в метафазе II, MII), показатель частоты оплодотворения, соотношение эмбрионов хорошего и плохого качества, показатели частоты наступления биохимической и клинической беременности. Для анализа использовали средние значения, стандартные отклонения, критерий χ^2 , дисперсионный анализ (ANOVA), ковариационный анализ (ANCOVA), логистическую регрессию.

Результаты. В конечном итоге, в исследование были включены 140 женщин. Обнаружена положительная корреляция между такими показателями, как среднее общее количество ооцитов и среднее количество зрелых ооцитов, и общим потреблением жирных кислот, а также потреблением насыщенных жирных кислот (НЖК), мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК), полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), линолевой, линоленовой и олеиновой кислот. При этом имела место отрицательная корреляция с потреблением эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой кислот. Увеличение общего потребления жирных кислот, а также потребления НЖК, ПНЖК, МНЖК, линолевой и олеиновой кислот было связано с более низкими показателями частоты оплодотворения, в то время как потребление линоленовой кислоты и ЭПК увеличивало частоту оплодотворения. Соотношение эмбрионов хорошего и плохого качества напрямую зависело от потребления ПНЖК. Кроме того, имела место отрицательная корреляция между потреблением НЖК и количеством беременных женщин.

Выводы. Общее потребление жирных кислот, а также потребление НЖК, ПНЖК и МНЖК может как положительно, так и отрицательно влиять на исход лечения с применением ВРТ.

Особенности микробиоценоза эякулята у мужчин с нарушениями фертильности в зависимости от вида потребляемых алкогольных напитков

Vorontsova L, Kozachuk A, Kovalenko V. Features of ejaculate microbiocenosis in men with impaired fertility, depending on the type of consumed alcoholic beverages. *Georgian Med News* 2021; 320: 27–32. PMID: 34897040.



В связи с отсутствием как единых представлений об этиологии мужского бесплодия, так и данных о нарушениях иммунного гомеостаза при дисбактериозе урогенитального тракта у мужчин с нарушениями репродуктивной функции в зависимости от особенностей алкогольного анамнеза, целью нашего исследования было изучить влияние микробиоценозов эякулята на неспецифические иммунные факторы у мужчин, страдающих нарушениями фертильности в зависимости от вида и количества потребляемых алкогольных напитков. В статье представлены данные спермограммы, исследования клеточного звена врожденного иммунитета и бактериологического анализа эякулята у 73 мужчин, которых разделили на 5 групп в зависимости от количества и вида потребляемого алкоголя. На основании полученных данных было установлено, что у всех пациентов в исследуемых группах имел место незавершенный фагоцитоз, осуществляемый нейтрофилами, который был тесно связан с сохранением функционального и метаболического резерва при употреблении крепкого алкоголя и его истощением при чрезмерном употреблении пива и смешивании алкогольных напитков. Исследование микрофлоры эякулята выявило присутствие исключительно грамположительных бактерий (*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*) у лиц, в больших количествах употреблявших крепкие алкогольные напитки. При этом у лиц, злоупотреблявших пивом и смешивавших алкогольные напитки, присутствовали как грамположительные (*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*), так и грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*). Ассоциации микроорганизмов были выявлены у мужчин во всех исследованных группах, при этом наибольшее число ассоциаций было обнаружено у лиц, в больших количествах употреблявших пиво. Данные спермограммы, в свою очередь, показали, что наиболее заметные изменения фертильности спермы, такие как астенотератозоспермия, наблюдались в группах среднего и высокого риска при употреблении пива и смесей алкогольных напитков. Исходя из полученных данных, можно предположить, что употребление смесей алкогольных напитков является фактором развития недостаточности неспеци-

фических механизмов защиты, поскольку оно может приводить к нарушению микробиоценоза эякулята и, как следствие, к снижению фертильности у мужчин.

Длинный рабочий день связан с развитием бесплодия

Ahn J, Lee SH, Park MY et al. The Association Between Long Working Hours and Infertility. *Saf Health Work* 2021; 12 (4): 517–21.

DOI: 10.1016/j.shaw.2021.07.005. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34900371; PMCID: PMC8640650.



Актуальность. Цель настоящего исследования – установить наличие связи между длинным рабочим днем и бесплодием у работающих женщин в Корее, принимая во внимание возраст работников.

Методы. Мы использовали данные популяционного поперечного исследования национальной репрезентативной выборки «Национальное исследование фертильности и здоровья семьи», проведенного в Корее в 2018 г. Бесплодными считали женщин, у которых беременность не наступала в течение года регулярной половой жизни без контрацепции. Продолжительность рабочего времени считали высокой, если она превышала 52 ч, а возрастные подгруппы формировали из женщин моложе и старше 40 лет. Различия показателей риска развития бесплодия между группами, работавшими и не работавшими сверхурочно, оценивали с помощью грубых и скорректированных моделей логистической регрессии со стратификацией по возрасту.

Результаты. У 5909 корейских работниц грубое и скорректированное отношение шансов (95% доверительный интервал – ДИ) для бесплодия при высокой продолжительности рабочего времени составили 1,295 (0,948–1,737) и 1,303 (0,921–1,809) соответственно. В подгруппе пациенток моложе 40 лет грубое и скорректированное отношение шансов (95% ДИ) составили 1,957 (1,216–3,039) и 1,921 (1,144–3,120), в то время как у пациенток старше 40 лет они составили 0,994 (0,647–1,471) и 0,939 (0,560–1,501) соответственно. Взвешенный показатель распространенности бесплодия увеличивался по мере роста продолжительности рабочей недели только в подгруппе работниц моложе 40 лет.

Выводы. Развитие бесплодия связано с высокой продолжительностью рабочего времени, особенно у молодых работниц. Это значит, что рабочий график необходимо перестроить таким образом, чтобы он лучше подходил работницам молодого возраста.

Правила подготовки рукописей для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» публикуются клинические разборы, в том числе диагностически сложных случаев. Наряду с клиническими разборами публикуются оригинальные статьи, лекции и обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины, а также интервью с экспертами в различных областях медицины. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право опубликовать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:
 - название статьи;
 - фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов;
 - полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
 - фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.
2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.
3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

- 2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.
- 2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес, должны быть приведены на русском и английском языках.
3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии).
4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.
В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.
Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.
Книга: М.: ЭОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («П»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

6–8 АПРЕЛЯ 2022 ГОДА

XXVIII

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ

АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ

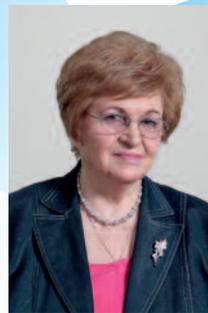


Председатели Конгресса:



Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор, д.м.н., Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова.

Г.Т. Сухих



Заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н. Руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Международной общественной организации «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии» и Российского общества по контрацепции.

В.Н. Прилепская



Организаторы Конгресса:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общероссийская общественная организация «Российское общество по контрацепции»
- Международная общественная организация «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии»

При участии

- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской федерации по кольпоскопии и патологии нижнего отдела генитального тракта (EFC)



Место проведения:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (ул. Академика Опарина, д.4)



Участие бесплатное, требуется регистрация

Подробная информация на сайте
www.medievent.ru



По вопросам спонсорского участия

Ранская Светлана

e-mail: pro_1@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников:

Скибин Николай

e-mail: reg@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

Аккредитация СМИ

Пронина Ирина

e-mail: pr@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)
моб.: +7 (926) 611-23-59



Конгресс-оператор:

ООО «МЕДИ Ивент»
Тел.: +7 (495) 721-88-66
E-mail: mail@medievent.ru

КОНГРЕССЫ И СЕМИНАРЫ ДЛЯ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

2022

10–12 ФЕВРАЛЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

VIII Общероссийская конференция с международным участием
«**ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА:
ОТ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ
К ЗДОРОВОМУ МАТЕРИНСТВУ
И ДЕТСТВУ**»

Отель «Санкт-Петербург»

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
28													

17–19 МАРТА МОСКВА

VII Общероссийский семинар
«**РЕПРОДУКТИВНЫЙ
ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ:
ВЕСЕННИЕ КОНТРАВЕРСИИ**»

Гостиница «Рэдиссон Славянская»

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31										

19–21 МАЯ МОСКВА

VII Междисциплинарный форум с международным участием

«**ШЕЙКА МАТКИ
И ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЕ
БОЛЕЗНИ**»

I Общероссийский конгресс

«**ANTI-AGEING
И ЭСТЕТИЧЕСКАЯ
ГИНЕКОЛОГИЯ**»

Гостиница Holiday Inn
Moscow Sokolniki

9	23	Пн
10	24	Вт
11	25	Ср
12	26	Чт
13	27	Пт
14	28	Сб
15	29	Вс
16	30	Пн
17	31	Вт
18		Ср
19		Чт
20		Пт
21		Сб
22		Вс

21–23 АПРЕЛЯ КАЗАНЬ

VIII Общероссийский конгресс

«**РЕПРОДУКТИВНЫЙ
ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ:
КАЗАНСКИЕ ЧТЕНИЯ**»

Korston Club Hotel Kazan

11	25	Пн
12	26	Вт
13	27	Ср
14	28	Чт
15	29	Пт
16	30	Сб
17		Вс
18		Пн
19		Вт
20		Ср
21		Чт
22		Пт
23		Сб
24		Вс

10–13 СЕНТЯБРЯ СОЧИ

XVI Общероссийский научно-практический семинар

«**РЕПРОДУКТИВНЫЙ
ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ:
ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ**»

XIII Всероссийская научно-практическая конференция и выставка

«**ГЛАВВРАЧ XXI ВЕКА**»

Гранд-отель «Жемчужина»
Зимний театр

12	26	Пн
13	27	Вт
14	28	Ср
15	29	Чт
16	30	Пт
17		Сб
18		Вс
19		Пн
20		Вт
21		Ср
22		Чт
23		Пт
24		Сб
25		Вс

27–29 ОКТЯБРЯ НОВОСИБИРСК

VI Общероссийский научно-практический семинар

«**РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ
РОССИИ: СИБИРСКИЕ ЧТЕНИЯ**»

Дворец культуры железнодорожников

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
			1	2	3	4	5	6	7	8	9		
10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30	31						

StatusPraesens
profmedia

МАРС

+7 (499) 346 3902
8 (800) 600 3975

SP spnavigator

РУДН

ova@praesens.ru

praesens.ru

stpraesens

praesens

statuspraesens

10–11 НОЯБРЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

IV Общероссийская научно-практическая конференция для акушеров-гинекологов
«**ОТТОВСКИЕ ЧТЕНИЯ**»

НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта

14	28	Пн
15	29	Вт
16	30	Ср
17		Чт
18		Пт
19		Сб
20		Вс
21		Пн
22		Вт
23		Ср
24		Чт
25		Пт
26		Сб
27		Вс



Внимание!
Дата и место проведения могут измениться.
Следите за новостями на сайте praesens.ru.